

1768
THESIS

MÜNICH

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
UND KLINISCHE ERPROBUNG
DER FIBRINOLYSE - INHIBITOREN
4-AMINOMETHYLCYCLOHEXANCARBONSÄURE
UND p-AMINOMETHYLBENZOEESÄURE

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

KLAUS ERNST LTHOMA

MÜNCHEN

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0241

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegl

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN UND KLINISCHE ERPROBUNG
DER FIBRINOLYSE- INHIBITOREN
4-AMINOMETHYLCYCLOHEXANCARBONSÄURE UND p- AMINOMETHYL-
BENZOE SäURE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Ernst Thoma
aus Berlin

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. R. Marx
Mitberichterstatter : Professor Dr. H. Schwiegk
Dekan : Professor Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 7. 1968

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

=====

	pag.
Einleitung und Problemstellung	3
Experimenteller Teil	8
Allgemeines	
Apparaturen und Substanzen	8
Methodik	10
Allgemeine Versuchsdurchführung	10
Ansätze	12
Fehlerbreite	14
Experimentelle Untersuchungen in vitro	19
Aufstellen von Streptokinase- Lysis- kurven vom Menschen und Kaninchen	19
Aufstellen von Streptokinase- Inhibitoren- Lysis-Kurven vom Menschen und Kaninchen	25
Die Beeinflussung des Thrombelastogramms durch die Fibrinolyse-Inhibitoren	34
Experimentelle Untersuchungen in vivo	36
Versuche mit Fibrinolyse-Inhibitoren an Kaninchen	38
Versuche mit Urografin-Thromben an Kaninchenohren	71
Versuche mit Fibrinolyse-Inhibitoren an bebrüteten Hühnereiern	76
Versuche mit dem Samenblasen-Inhibitor	84
Die klinische Erprobung	94
Diskussion	180
Zusammenfassung	188
Literaturverzeichnis	190

E I N L E I T U N G

=====

Die Tatsache, daß das Blut bei seiner Berührung mit Luft oder bei Gefäßläsionen von seinem flüssigen Zustand in die feste Phase übergeht, ist seit Jahrtausenden bekannt und wird als Blutgerinnung bezeichnet.

1693 entdeckt Malpighi bei seinen mikroskopischen Untersuchungen an gewaschenen Blutgerinnsseln fadenartige Strukturen, die Fibrinfäden. Erst 140 Jahre später erkennt Johannes Müller das Fibrinogen als die flüssige Vorstufe des Fibrins.

Aber schon 70 Jahre vor ihm beschreibt Morgagni erstmals die Verflüssigung von Leichengerinnsseln. Ihm folgt Denis, der 1838 eine spontane Fibrinolyse an Blutgerinnsseln im Restplasma bemerkt.

Hiermit waren die beiden auffälligsten Stadien der Blutgerinnung, nämlich die Gerinnsselbildung und dessen Auflösung beschrieben.

In den folgenden Jahrzehnten stellte sich jedoch heraus, daß der Phasenwechsel von flüssig zu fest und wieder zu flüssig jeweils ein sehr komplexer Vorgang ist, der jeweils von Aktivatoren, die aus Proaktivatoren entstehen können, gefördert wird. Gleichzeitig ist jeweils gleich noch ein Inhibitorensystem für jeden Vorgang vorhanden.

So stellt 1885 Sahli eine fibrinolytische Aktivität im Urin (Urokinase) fest. 1903 erkennen Delezenne und Pozerski einen Fibrinolyseinhibitor im Plasma, der durch Chloroform zerstörbar ist.

In schneller Reihenfolge werden nun weitere Stoffe aus den Aktivatoren- und Inhibitoren-Systemen der Fibrinolyse gefunden. Um nur einige zu nennen: 1933 finden Tillett und Garner die Streptokinase, die sie erst fälschlicherweise als Streptolysin bezeichnen. 1936 beschreibt Schmitz die Wirkung des "Plasmartypsins". 1948 gewinnen Astrup und Permin aus zahlreichen Geweben die Gewebsfibrinolysokinase.

1953 finden Astrup und Sterndorff Profibrinolysokinasen in mehreren Sekreten, wie im Urin, Milch und in der Tränenflüssigkeit. Im selben Jahr gelingt es Kline, das Profibrinolysin zu isolieren.

In ähnlich schneller Reihenfolge werden gleichzeitig Stoffe aus dem Fibrinolyse-Inhibitoren-System entdeckt. So publizieren 1914 Jobling und Peterson Studien über das Antitrypsin des Serums.

Weitere Fibrinolyse-Inhibitoren werden in verschiedenen Körperflüssigkeiten gefunden, so z. B. in serösen Exudaten, 1923 von Rosenmann, im Colostrum, 1951 von Laskowski und in der Follikelflüssigkeit und Sperma 1953 von Kaulla und Schettles.

Ein besonders intensives Antifibrinolysin konnte aus dem Pankreas isoliert werden (Pankreas-Inhibitor: 1936 von Kunitz, Northrop u. a.). 1953 gelang es Okamoto und Mitarbeitern, die Epsilon-Amino-Capronsäure, einen starken Inhibitor der Plasminogenaktivierung, zu synthetisieren.

Neben dem Versuch, körpereigene Fibrinolyse-Inhibitoren zu isolieren und zu reinigen, wurden in der Zwischenzeit weitere Stoffe synthetisiert, die in das fibrinolytische System eingreifen. Dazu gehören die 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure, die überwiegend die Plasminogenaktivierung hemmt (Okamoto u. Mitarb. 1962) und die p-Aminomethylbenzoesäure (Lohmann u. Mitarb. 1963), ein starker Inhibitor der Plasminogenaktivierung.

(Lit.: 3, 7, 9, 15, 16, 18, 21, 32, 38, 48, 52, 54, 64)

Der proteolytische Abbau von Fibrin, welcher der vierte Phase der Blutgerinnung darstellt, wird als Fibrinolyse bezeichnet. (Lit.: 21, 48, 54, 59). Dieser Vorgang ist in vitro und in vivo beobachtbar (Lit. 1, 17, 21, 32, 43, 48, 54, 57, 61, 64). Das menschliche Blut zeigt jedoch normalerweise keine spontane fibrinolytische Aktivität, da das im Blut kreisende Plasmin (=Fibrinolysin) durch das Antiplasmin (=Antifibrinolysin) neutralisiert wird (Lit.: 38, 54). Unter bestimmten Umständen kann aber im Blut eine spontane fibrinolytische Aktivität

auftreten. Diese Blutfibrinolyse entsteht entweder durch Vermehrung des Fibrinolysins oder durch Verminderung des Antifibrinolysins (Lit. 54).

Die Vermehrung des Fibrinolysins kommt dadurch zustande, daß aus den Zellen des Organismus entweder Lysokinasen (= Aktivatorsubstanzen der plasmatischen Fibrinolysokinase) oder zelluläre Fibrinolysokinasen freigesetzt werden. Die Freisetzung erfolgt bei Zelluntergang, Strukturänderungen der Zelloberfläche (Pyrogene, Allergene), durch vegetative Insulte (neurovegetative und hormonale Einflüsse) oder durch zelluläre Stoffwechselstörungen (Lit. 4, 54).

Die Antifibrinolysin-Verminderung wird durch neurohumorale Einflüsse oder durch Störungen der Leberfunktion (Lit. 7, 67) oder durch Aufbrauchen beim Inaktivieren übermäßiger Fibrinolysinmengen herbeigeführt (Lit. 54).

Nach EICHENBERGER u. a. (Lit. 26, 31, 50, 55, 62) kommt eine verstärkte Blutfibrinolyse vor bei allen Dingen

- 1.) nach Operationen oder Verletzungen bestimmter Organe (Lunge, Leber, Milz, Pankreas, Prostata, Placenta (Lit. 13)),
- 2.) bei anaphylaktischen und pyrogenen Reaktionen (Blutgruppen-Inkompatibilität, Pyrogeninjektionen),
- 3.) bei Stress-Situationen (Operationen, körperliche und seelische Traumen u. a.),
- 4.) als Begleiterscheinungen und zum Teil pathogenetischer Faktor zahlreicher Krankheiten (Herzinsuffizienz, Lebercirrhose (Lit. 67), Hepatitis, Pneumonie, Graviditätstoxikose (Lit. 13, 22, 26), Prostata-Karzinom, Thrombose, Haemorrhagie),
- 5.) bei Anwendung verschiedener Pharmaka, vor allem mit vegetativer und hormonaler Wirksamkeit (Lit. 22, 41, 59, 65).

Außerdem wird eine verstärkte Blutfibrinolyse bei der Therapie mit Streptokinase, Urokinase und Plasmin erzeugt (Lit. 37).

Bei den eben genannten Zuständen kann es zu gefährlichen, kaum stillbaren Blutungen kommen. Eine sinnvolle Therapie kann nur mit Antidoten der Fibrinolyse durchgeführt werden (Lit. 54). Die derzeit bekannten Fibrinolyse-Inhibitoren unterscheiden sich hauptsächlich in ihrem Angriffspunkt (s. Schema I).

Bei der einen Gruppe handelt es sich vorwiegend um Antilyso-kinasen, die die Entstehung des Plasmins aus Plasminogen durch Hemmung der für diesen Schritt notwendigen Aktivatoren beeinflussen. Zu diesen Stoffen gehört die Epsilon-Aminocapronsäure (= e-ACS), die Alpha₂-Globuline, die 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure (= AMCHA), die p-Aminomethylbenzoesäure u. a. (Lit. 5, 12, 20, 27, 33, 60, 63, 66).

Bei der anderen Gruppe handelt es sich überwiegend um Antiplasmine. Ihre Wirkung besteht in der Hemmung des vorhandenen fertigen Plasmins. Unter diese Gruppe fallen die Kallikrein-Inhibitoren und der Trypsin-Inhibitor und das Trasylol[®] (Lit. 1, 5, 13, 40).

Schema I:

Vereinfachtes Schema der Fibrinolyse und der Angriffspunkte der Fibrinolyse-Inhibitoren:

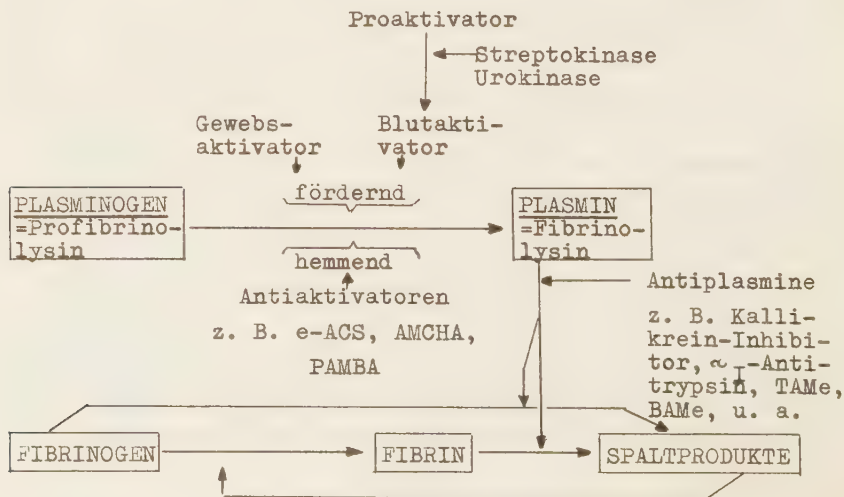


Abb. 1:

Strukturformeln einiger Fibrinolyse-Inhibitoren

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ Epsilon-Aminocapronsäure
= e-ACS
(Okamoto u. Mitarb. 1953)

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} - \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH} \quad \text{HC} - \text{COOH} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} - \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_2 \quad \text{H}_2
 \end{array}$$

4-Aminomethylcyclohexan-
carbonsäure = AMCHA
(Okamoto u. Mitarb. 1962)

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \quad \text{H} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} = \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C} \quad \text{C} - \text{COOH} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} = \text{C} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H} \quad \text{H}
 \end{array}$$

p-Aminomethylbenzoesäure
= PAMBA
(Lohmann u. Mitarb. 1963)

In der vorliegenden Arbeit sollen in vitro, am Thrombelastogramm und in vivo

- 1.) die antifibrinolytischen Eigenschaften der 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure und der p-Aminomethylbenzoesäure überprüft und in ihrer Wirkung mit anderen Fibrinolyse-Inhibitoren verglichen werden,
- 2.) die Inaktivierung, Verweildauer und der Ausscheidungsmechanismus der Inhibitoren in vivo bestimmt werden,
- 3.) die Nebenwirkungen der Inhibitoren ermittelt werden,
- 4.) die klinische Erprobung der Inhibitoren durchgeführt werden,
- 5.) die klinischen Anwendungsmöglichkeiten und die Dosierung der Inhibitoren diskutiert werden.

Ein besonderes Gewicht soll dabei auf die letzten beiden Punkte gelegt werden.

Außerdem sollen in der vorliegenden Arbeit Voruntersuchungen von einem noch nicht näher klassifizierten Inhibitorsystem der Fibrinolyse aus Stiersamenblasen durchgeführt werden.

A p p a r a t u r e n u n d S u b s t a n z e n =====

A.) Apparaturen:

- 1.) Thermostatenwasserbad nach J. Jürgens
- 2.) Thrombelastograph nach H. HARTERT
- 3.) Zentrifuge bis 3 600 UPM
- 4.) Porzellan-Mörser und Porzellan-Pistill
- 5.) Petrischalen aus Glas
- 6.) Cuvetten nach URLENHUTH
- 7.) Ausblaspipetten zu 0,1 und 0,2 ml
Auslaufpipetten zu 1,0, 5,0 und 10,0 ml
- 8.) Häkchen aus rostfreiem Stahl mit genormter
Ösengröße

B.) Substanzen:

- 1.) Agar: Reinagar (BEHRINGWERKE)
- 2.) Calciumchlorid-Lösung
 - a.) mol/40
 - b.) 1,29 % Cal. chlor. anh.
- 3.) isotonische Kochsalzlösung
- 4.) isotonische Lävuloselösung
- 5.) Natrium citricum 3,8 %, steril
- 6.) Protaminsulfat (Protamin "ROCHE" 5 %)
- 7.) Diaethylbarbitursäure-Pufferlösung (BEHRINGWERKE)
- 8.) Thrombin (Test-Thrombin BEHRINGWERKE), 60 NIH-E/
Ampulle
- 9.) Thrombokinas (Menschenghirn) 200 mg/5 ml
- 10.) Streptokinase (Streptase- BEHRINGWERKE),
5 000 Ch.- Einh./Amp.

- 11.) Fibrinogen (Rinder-Fibrinogen BEHRINGWERKE)
60 mg/Ampulle
- 12.) Inhibitoren:
 - a.) Epsilon-Amino-n-Capronsäure, 10 %ige Lösung, steril (BEHRINGWERKE)
 - b.) p-Aminomethylbenzoesäure
 - aa.) 1 %ige Lösung steril (VEB ARZNEIMITTEL-WERK DRESDEN)
 - bb.) 1 %ige Lösung, steril (LUITPOLD-WERKE)
 - c.) 4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure
 - aa.) kristallin, Präparat Hi 2108
 - bb.) Tabletten mit 0,5 g/Tablette (KABI 1411)
(KABI-WERKE, SCHWEDEN)
 - cc.) Tabletten mit 0,5 g/Tablette (BAYER-LEVERKUSEN)
 - dd.) Kapseln mit 0,25 g/Kapsel (BAYER-LEVERKUSEN)
 - ee.) Lösung, Bay-3517, 5 ml 10 %iger Lösung
(BAYER LEVERKUSEN)
 - ff.) Lösung, KABI-Lot No. 84484, 10 ml
10 %iger Lösung (KABI-WERKE SCHWEDEN)
 - d.) Kallikrein-Inaktivator ("Trasylol"), 1000
Kallikrein-Inaktivatoren-Einheiten (KI-E)/ml

M E T H O D I K

=====

.) Allgemeines

A. Aufbewahren der Substanzen

Die verwendeten Substanzen wurden je nach Lagervorschrift bei -20°C , 4°C oder bei Zimmertemperatur gehalten.

Alle Verdünnungen und Lösungen wurden mit isotonischer Kochsalzlösung hergestellt. Eine Ausnahme machte die Streptokinase, da ihre Haltbarkeit in physiologischer Lävuloselösung erheblich besser war (s. auch Lit. 19, 36).

Die Verdünnungen und Lösungen wurden an jedem Versuchstag jeweils frisch hergestellt. Unbeständige Lösungen wie Thrombin-, Streptokinase- und Thrombokinase-Lösungen wurden während des laufenden Versuches auf Eis gelagert.

Die verwendeten Plasmen waren zwischen 10 Minuten und 2 Stunden alt, wenn sie bei Raumtemperatur gehalten wurden. Plasmen, die erst im Laufe von mehreren Stunden verarbeitet werden konnten, wurden auf Eis gelagert. Plasmen, die dazu bestimmt waren, erst nach wenigen Tagen bearbeitet zu werden, wurden sofort bei -20°C eingefroren.

B. Allgemeine Versuchsdurchführung

Alle Gerinnungs- und Lysiszeit-Bestimmungen wurden in Uhlenhuth-Röhrchen durchgeführt, die vorher mindestens 1 Minute im Thermostatenbad bei 37°C vorgewärmt waren. Dann wurden die einzelnen Ansatzkomponenten in schneller Reihenfolge hintereinander in das Röhrchen geblasen, wobei die Reihenfolge der einzelnen Ansatzkomponenten streng eingehalten wurde (Reihenfolge siehe Seite 12 unten "Ansätze"). Für alle verschiedenen Substanzen wurden jeweils gesonderte Pipetten benutzt.

Innerhalb von 4 Sekunden nach Einblasen der letzten Reaktionskomponente wurde ein unmittelbar zuvor ausgeglühtes

und in aqua dest. abgekühltes Häkchen eingesetzt. Dieses wurde dann in gleichmäßigem Rhythmus in der Cuvette auf- und abbewegt.

C. Zeitenbestimmung

Alle im folgenden durchgeführten Gerinnungs- und Fibrinolysebestimmungen sind Endpunktbestimmungen. Wenn die Gerinnungszeit oder Lysiszeit sich über mehrere Sekunden erstreckte (z. B. Auftauchen des ersten Fibrinfadens bis zur völligen Durchgerinnung), so wurde dieses mit 2 Zahlen angegeben und besonders vermerkt.

1. Gerinnungszeiten

Als Gerinnungszeit wurde der Zeitabschnitt gewertet, der vom Einbringen der letzten für die Gerinnung notwendigen Komponente bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens verstrich. Gestoppt wurde, wenn ein Fibrinfaden an dem Häkchen, welches leicht auf- und abbewegt wurde, haften blieb. Die Beobachtung dieses Vorganges erfolgte bei indirekter Beleuchtung gegen einen schwarzen Hintergrund.

2. Lysiszeiten

Als Fibrinolysezeit wurde die Zeitspanne definiert, die sich von Eintritt der Gerinnung (s. o.) bis zur vollständigen Auflösung des Gerinnsels ergibt.

Nach Eintritt der Gerinnung wurde das Häkchen 2 mal 360° um die eigene Achse gedreht und damit das Gerinnsel von der Cuvettenwand abgetrennt. Kurz vor Eintritt der kompletten Lysis, gekennzeichnet dadurch, daß nur noch geringste Gerinnselreste sichtbar waren, wurde das Häkchen wie bei den Gerinnungsbestimmungen leicht auf- und abbewegt und auf Fibrinrückstände geprüft. Versuche, bei denen das Anheben des Häkchens zu früh durchgeführt wurde, wurden verworfen und nochmals durchgeführt, da dabei Serum und damit Lyso-kinasen aus dem Gerinnsel ausgepresst wird und sich damit erheblich längere Zeiten bis zur vollständigen Gerinnsel-lysis ergeben.

Sämtliche Gerinnungs- und Lysiszeit-Bestimmungen wurden bis zu 4 Stunden im Thermostatenbad beobachtet. Bei längerer Zeitdauer wurden die das Reaktionsgemisch enthaltenden Cuvetten luftdicht verschlossen und im Brutschrank bei 37°C aufbewahrt. Hier wurden sie dann nach ihrer prospektiven Lysis nach mehr oder weniger kurzen Zeitabschnitten kontrolliert. Erfolgte eine komplette Auflösung nicht innerhalb von 24 Stunden, so wurde dieses als gr. 24^{h} verzeichnet und galt als unlöslich. Eine längere Beobachtung als 24 Stunden zeigte sich nicht als sehr sinnvoll, da man bei so langen Zeiten immer mit Bakterien- oder Pilzbefall rechnen mußte, welche die Lysiszeiten erheblich beeinflussten. Verschiedentlich zerfiel ein Gerinnsel in kleine Flöckchen. In diesen Fällen wurde dies besonders durch ein fl. (=flockiger Zerfall) gekennzeichnet.

II. A n s ä t z e

Das für die Gerinnselbildung und -Lysis verwendete Substrat war mit Ausnahme des Nativbluts für die Nativ-Blut-Gerinnung und -Lysis immer Citratplasma. Es handelte sich dabei um ein Gemisch von 1 Teil Natriumcitrat 3,8 % und 4 Teilen Blut, welches zur Abtrennung der zellulären Elemente 5 Minuten bei 3 500 UPM zentrifugiert wurde. Grundsätzlich kamen 2 verschiedene Plasmen zur Anwendung:

- a.) Reinplasmen vom Menschen, Kaninchen oder Hühnern
- b.) Mischplasmen, z. B. Mensch-Mensch, Mensch-Kaninchen oder Kaninchen-Kaninchen

A.) Gerinnungszeit

1.) Quickzeit:

- 0,1 ml CaCl_2 m/40
- 0,1 ml Thrombokinase
- 0,1 ml Citratplasma

2.) Thrombinzeit

0,2 ml Thrombin ($\hat{=}$ 2 NIH-E Thrombin)

0,2 ml Citratplasma

B.) Fibrinolysezeit

1. Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Zeit:

0,06 ml CaCl_2 1,29 %

0,1 ml Thrombokinase

0,1 ml Streptokinase

0,1 ml Citratplasma

2. Streptokinase-Thrombin-Lysis-Zeit:

0,1 ml Thrombin ($\hat{=}$ 2 NIH-E Thrombin)

0,1 ml Streptokinase

0,1 ml Citratplasma

3. Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Zeit:

0,06 ml CaCl 1,29 %

0,1 ml Thrombokinase

0,05 ml Inhibitor

0,05 ml Streptokinase

0,1 ml Citratplasma

4. Streptokinase-Resistenz-Test

0,5 ml Citratblut

0,1 ml Streptokinase

0,1 ml Thrombin

C.) Thrombelastographische Fibrinolysebestimmung

Hierbei handelt es sich in erster Linie um Nativblut-TEG's mit Ausnahme aller Kaninchen-TEG's, bei denen Citratblut (0,3 ml) mit 0,06 ml CaCl_2 1,29 % recalcifiziert wurde.

Alle unter A und B angeführten Ansätze waren so bemessen, daß sie ohne Modifikation in den Thrombelastographen

von HARTERT eingesetzt werden konnten. Wenn dieses geschah, wurde es bei den einzelnen Versuchen angegeben.

Der große Vorzug der thrombelastographischen Fibrinolyse-Bestimmungen lag darin, daß man die Fibrinolyse als Gesamttablauf viel besser verfolgen kann. Bei allen anderen Versuchsanordnungen handelte es sich ja um Endzeit-Bestimmungen ohne nähere Berücksichtigung, welche Festigkeit das Gerinnsel erlangte oder wie es abgebaut wurde.

Der Nachteil der thrombelastographischen Fibrinolyse-Bestimmungen ergibt sich daraus, daß das TEG nur Aussagen über das mechanische Verhalten eines Gerinnsels machen kann. Es ist ein relativ grobes Verfahren, bei dem minimalste Gerinnsel leicht zerstört und damit nicht registriert werden. Ein weiterer Nachteil ergibt sich daraus, daß bei geringster Erschütterung der Apparatur das Gerinnsel von der Cuvettenwand abreißt und somit die erhaltene TEG-Kurve nicht auswertbar ist.

III. Fehlerbreite

Um die Veränderungen der Gerinnungs- sowie Lysiszeiten beurteilen und damit Rückschlüsse ziehen zu können, muß die Fehlergrenze bekannt sein. Als verlängert oder verkürzt können daher nur Zeiten gelten, die außerhalb einer normalen Schwankungsbreite liegen.

Diese normale Schwankungsbreite ergibt sich aus mehreren Fehlerquellen, die man generell in zwei Gruppen aufteilen kann:

1. Persönliche Fehlerbreite

Sie ergibt sich aus mehreren Quellen:

aa.) aus der Anzahl der Verdünnungs- und Pipettierungsvorgänge. Die Größe dieses Fehlers ist der Anzahl der Pipettierungsvorgänge direkt proportional.

bb.) durch Fehler in der Zeitmessung.

Hierbei spielt die allgemeine Reaktionszeit, die vom Erkennen des zu stoppenden Beginnes und End-

punktes des Versuches verstreicht, keine wesentliche Rolle. Sie ist relativ konstant, da der Beginn der Zeitmessung ungefähr die gleiche Verzögerung erfährt wie das Ende der Zeitmessung.

cc.) durch Irrtumsmöglichkeiten beim Erkennen des endgültigen Endpunktes.

Dieses ist vor allen Dingen bei Gerinnungszeiten der Fall, wenn es sich um ein sehr langsam durchgerinnendes Gerinnsel handelt und bei Fibrinolyse-Bestimmungen, bei denen bei mehrstündiger Lysiszeit visuell praktisch unerkennbare Rückstände mit dem Stahlhäkchen verbacken waren.

Diese persönliche Fehlergrenze kehrt in allen Versuchen wieder und ist mit linearer Abhängigkeit von den Pipettierungs-Vorgängen eine relativ konstante Größe.

Um sie zu ermitteln, wurde ein Ansatz gewählt, der 11 Pipettierungs-Vorgänge nötig machte. Alle Komponenten des Ansatzes waren konstant.

Aus den aus 137 Bestimmungen erhaltenen Werten wurde zunächst das arithmetische Mittel errechnet nach der Formel

$$M = \frac{A_1 + A_2 + A_3 + \dots + A_n}{n}$$

wobei A_1 , A_2 usw. die Einzelwerte darstellen, n die Anzahl der Bestimmungen und M das arithmetische Mittel.

Das arithmetische Mittel wird benötigt zur Bestimmung der Standardabweichung, welches die wichtigste Rechengröße für die zufälligen Abweichungen der Einzelwerte von ihrem Mittelwert ist und den mittleren, quadratischen Fehler der Einzelbeobachtung aufzeigt. Die Standardabweichung ist definiert als

$$s = \sqrt{\frac{I}{n - I} \sum_{i=I}^n (A_i - M)^2}$$

Bei der Errechnung der persönlichen Fehlergrenze ergab sich eine Standardabweichung von

$$s = \pm 0,2 \%$$

=====

bei einer maximalen Abweichung der Werte untereinander von

$$a_{\max} = + 0,3 \% \text{ und } - 0,2 \%$$

=====

2. Apparatur- und substanzbedingte Fehlerbreite

Auch diese ergibt sich wieder aus mehreren Faktoren:

aa.) apparaturbedingte Fehler:

Hierunter gehören die Fehler, die dadurch verursacht sind, daß die Temperatur des die Gerinnung und Lysis umgebenden Mediums (Thermostatenbad, Thrombelastograph) nicht genau gleichbleibend 37° C betrug. Dieses wurde aber durch laufende Temperaturkontrollen praktisch ausgeschlossen.

Außerdem seien Fehler erwähnt, die sich daraus ergeben, daß in seltensten Fällen in den Reagenzgläsern minimalste Reste von Heparin oder ähnlichen Substanzen bei der Reinigung haften geblieben waren.

Derartige apparaturbedingte Fehler konnten aber bei Beobachtung und mehrfacher Wiedernolung der Versuche praktisch ausgeschlossen werden und fallen daher nicht ins Gewicht.

bb.) substanzbedingte Fehler:

Sie ergeben sich daraus, daß hauptsächlich mit labilen Substanzen gearbeitet wurde. Trotz peinlichster Einhaltung der Lagervorschriften unterscheiden sich die einzelnen Chargen an Streptokinase, Thrombin

etc. erheblich in ihrer Aktivität. Auch unterscheiden sich die Citratplasmen erheblich, selbst wenn sie unter gleichen Bedingungen bei dem selben Menschen zu verschiedenen Zeiten abgenommen wurden.

Daß die Fehlerbreite mit der Anzahl der Substanzen zunimmt, ergibt sich aus dem eben Gesagten. Es soll daher von den am meisten verwendeten, labilen Substanzen die Fehlerbreite gesondert berechnet werden. Es wird dazu der auf Seite 13, Absatz B 1 aufgezeigte Ansatz verwendet. Dabei werden alle Komponenten des Ansatzes bis auf die zu untersuchende Komponente konstant gehalten. Die zu untersuchende Komponente kam immer in der gleichen Konzentration und Menge zur Anwendung. Geändert wurde nur die einzelne Charge.

Die Berechnung der Standardabweichung sowie der maximalen Abweichung erfolgte wie auf Seite 14 (persönliche Fehlerbreite).

Fehlerbreite für die Thrombokinese (41 Bestimmungen)

Standardabweichung: $s = \pm 1,1 \%$

Maximale Abweichung: $a_{\max} = \pm 1,8 \%$

Fehlerbreite für die Streptokinese (42 Bestimmungen)

Standardabweichung: $s = \pm 2,0 \%$

Maximale Abweichung: $a_{\max} = + 2,6 \%$ und $- 1,8 \%$

Fehlerbreite für Citratplasmen (146 Bestimmungen)

Standardabweichung: $s = \pm 3,9 \%$

Maximale Abweichung: $a_{\max} = \pm 5,4 \%$

Aus allen Fehlerquellen gemeinsam ergibt sich nun die Fehlerbreite. Unter Hinzuziehung der persönlichen Fehlerbreite ergibt sich für die maximale Abweichung bei einem Ansatz von 4 Komponenten, von denen 3 labil sind, folgender Wert:

Maximale Abweichung (total): $a_{\max} = + 10,1 \% \text{ und } - 9,2 \%$
=====

Nach der statistischen Wahrscheinlichkeit liegt dieser Wert jedoch zu hoch. Nach der Gauß'schen Verteilungskurve wird praktisch nie der Fall eintreten, daß sich alle Faktoren addieren. Diese statistisch wahrscheinliche Standardabweichung aller im Ansatz befindlichen Fehlerquellen ist errechenbar. Sie läßt sich durch das Gauß'sche Fehlerfortpflanzungs-Gesetz ermitteln:

$$S = (a_1 s_1)^2 + (a_2 s_2)^2 + (a_3 s_3)^2 + (a_4 s_4)^2$$

wobei s_1, s_2, s_3 und s_4 die mittlere Standardabweichung der Einzelkomponenten angeben. Dabei ergibt sich, der statistischen Wahrscheinlichkeit entsprechend, folgender Wert:

Standardabweichung (total)	$S = \pm 4,6 \%$
= statistische Wahr-	=====
scheinlichkeit	

(Lit. 2, 24)

EXPERIMENTELLE UNTER- SUCHUNGEN IN VITRO

I.) Aufstellen einer allgemeinen Streptokinase-Lysis-Kurve:

Um späterhin Aussagen über die Inhibitoren der Fibrinolyse machen zu können, muß zunächst der "Leerwert", also die Lysis-Zeiten ohne Zusatz von Inhibitoren zu dem Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz, bekannt sein. Man erhält diesen Wert durch Variation des Plasmas, das zwar unter gleichen Bedingungen gewonnen und in konstanter Menge dem Ansatz zugegeben wurde, jedoch von verschiedenen Menschen stammte. Zunächst wurden alle anderen Komponenten des Ansatzes konstant gehalten.

Da die gefundenen Werte der verschiedenen Plasmen bei Konstanthaltung der Streptokinase-Dosierung nur wenig differierten, wurde als zweite Variable die Streptokinase-Dosierung des Ansatzes gewählt. So ergibt sich gleichzeitig der Vorteil, daß das Streptokinase-Optimum aus der zu erhaltenden Kurve hervorgeht.

Zur Aufstellung dieser allgemeinen Streptokinase-Lysis-Kurve wurden die Plasmen von 15 verschiedenen Menschen herangezogen, von denen bei keinem eine Gerinnungs- oder Lysisstörung weder nachgewiesen noch bekannt war. Jeder Einzelwert wurde 3 bis 5 mal bestimmt und daraus das arithmetische Mittel gebildet.

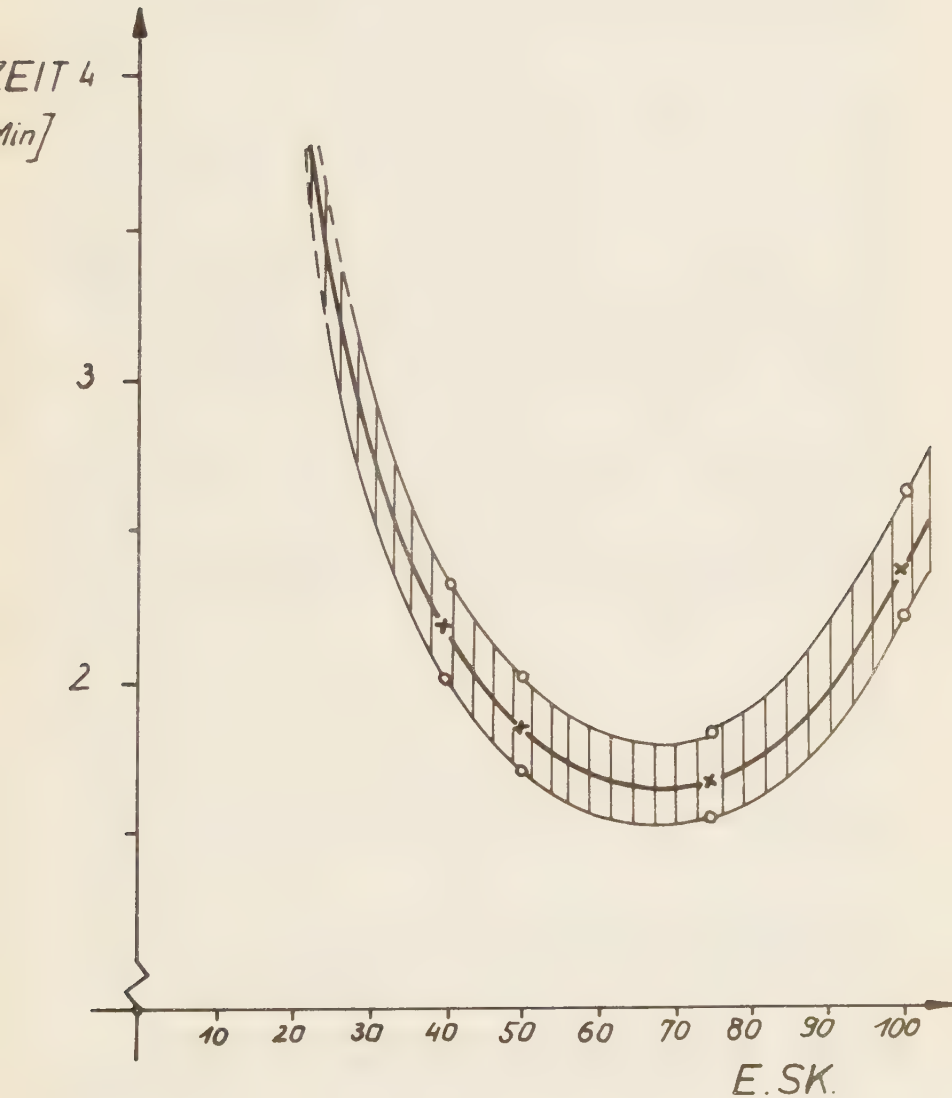
Die Bestimmung selbst wurde mit dem "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test" (s. Seite 13, Absatz B 1) durchgeführt.

Tabelle 1: Lysiszeiten bei verschiedenen Normalpersonen
bei variablen Streptokinasezusatz

E.SK. Person	100	75	50	40	0
I	2'18,4"	1'40,2"	1'55,9"	2'11,8"	gr. 24 ^h
II	2'30,8"	1'43,4"	1'59,2"	2'18,2"	gr. 24 ^h
III	2'22,3"	1'42,8"	1'53,2"	2' 8,8"	gr. 24 ^h
IV	2'17,8"	1'35,9"	1'49,0"	2' 1,0"	gr. 24 ^h *
V	2'22,5"	1'38,0"	1'51,2"	2'10,2"	gr. 24 ^h
VI	2'18,4"	1'40,0"	1'53,2"	2' 8,8"	gr. 24 ^h *
VII	2'36,9"	1'47,5"	2' 6,1"	2'19,0"	gr. 24 ^h
VIII	2'11,0"	1'33,2"	1'44,8"	2' 0,2"	gr. 24 ^h
IX	2'22,2"	1'40,4"	1'56,6"	2'10,8"	gr. 24 ^h
X	2'25,9"	1'40,0"	1'54,8"	2'12,0"	gr. 24 ^h
XI	2'30,0"	1'42,4"	1'56,8"	2'12,0"	gr. 24 ^h
XII	2'18,9"	1'39,6"	1'52,2"	2' 6,4"	gr. 24 ^h
XIII	2'22,4"	1'40,0"	1'54,1"	2'10,1"	gr. 24 ^h
XIV	2'19,6"	1'40,8"	1'55,0"	2'11,6"	gr. 24 ^h
XV	2'24,0"	1'41,0"	1'52,2"	2'12,9"	gr. 24 ^h

* = flockiger Zerfall

Abb. 2: Allgemeine Streptokinase-Lysis-Kurve unter Einbeziehung der maximalen Schwankungsbreite.
Die Werte wurden Tabelle 1, Seite 20 entnommen.



Am Kurvenverlauf der Streptokinase-Lysis-Kurve fällt auf, daß bei höherem Streptokinase-Zusatz nicht kontinuierlich kürzere Lysiszeiten gefunden werden. Wenn ein Optimum überschritten wird, entstehen wieder längere Lysiszeiten. Dieser Effekt wird von mehreren Autoren (s. Lit. 16, 21) beschrieben. Er wird wohl auf einen in der Test-Streptokinase vorhandenen Inhibitor zurückzuführen sein, der selbst erst bei höherer Konzentration zum Tragen kommt.

Die erhaltene Kurve selbst ähnelt in ihrem Verlauf einer Parabel. Der tiefste Punkt dieser Kurve liegt etwa bei 70 Einheiten Streptokinase. Das bedeutet, daß hier das Optimum der Streptokinase für den Ansatz liegt. Dieses Optimum ist auch mathematisch errechenbar, indem man das jeweilige arithmetische Mittel der gefundenen Werte in ein Polynom 3. Grades einsetzt. Die Kurve zu diesem Polynom geht nach Voraussetzung durch die 4 gemittelten Messwerte und wird den wirklichen Kurvenverlauf in dem hierbei in Frage kommenden Intervall approximieren. Aus der hierbei gefundenen Kurvengleichung läßt sich dann das Minimum, hierbei gleichbedeutend mit dem Optimum der Streptokinase-Wirkung, ermitteln. Es liegt rechnerisch etwa bei 68 Einheiten Streptokinase pro Ansatz.

Diese Streptokinase-Lysis-Kurve ist jedoch nicht als ein Absolutum zu werten. Sie ist von mehreren Faktoren abhängig und verschiebt sich unter besonderen Umständen. Sicher gehen natürlich Faktoren, wie der Thrombocytengehalt des Plasmas sowie Faktoren, wie z. B. die Frage, ob der betreffende Patient unter Anticoagulantien-Therapie steht, in die Kurve ein. Diese Faktoren sind aber minimal und können dabei praktisch außer acht gelassen werden.

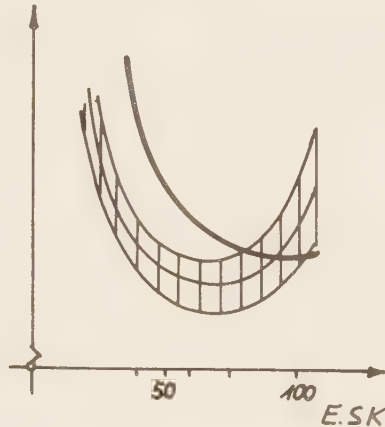
Der wichtigste Fehler entsteht daraus, daß Streptokinase als indirektes Fibrinolyticum verwendet wird. Jeder Mensch hat irgendwann einmal eine Streptococcen-Infektion durchgemacht. Daher hat jeder Mensch einen mehr oder minder hohen Anti-Streptolysin-Titer (s. a. Lit. 18). Diese Streptolysin-Antikörper inaktivieren natürlich eine gewisse

Menge an Streptokinase-Einheiten. Damit verschiebt sich auch das Streptokinase-Optimum und man erhält Kurven, die ohne Beachtung dieser Tatsache als pathologisch angesehen werden müßten. Dies zeigt Abb. 3, bei der ein Antistreptolysin-Titer von 800 vorhanden war.

Abb. 3:

Streptokinase-Lysis-Kurve
bei einem Patienten mit
einem ASL-Titer von 800

— = Patient
▤ = normale Streptokinase-Lysis-Kurve
mit Fehlergrenzbereich



Dennoch ergab sich durch weitere Versuche, daß erst höhere Antistreptolysin-Titer (ab etwa 300) aus dem normalen Schwankungsbereich der allgemeinen Streptokinase-Lysis-Kurve herausfielen.

Als folgende Versuchsserie wurde eine allgemeine Streptokinase-Lysis-Kurve für Kaninchen aufgestellt. Die Versuchsanordnung dafür war die gleiche wie bei der vorhergehenden Versuchsserie.

Es handelte sich bei den verwendeten Plasmen um solche, die von Kaninchen gewonnen wurden, die noch nie vorher zu Gerinnungs- oder Lysisversuchen herangezogen worden waren.

Tabelle 2: Lysiszeiten bei verschiedenen Kaninchen bei
variablem Streptokinasezusatz

E.SK. Kanin.	100	75	50	40	0
I	2'20,1"	1'33,4"	1'47,6"	2' 9,4"	gr. 24 ^h
II	2'28,8"	1'41,3"	1'58,8"	2'20,8"	gr. 24 ^h
III	2'19,8"	1'41,3"	1'53,0"	2'15,8"	gr. 24 ^h
IV	2'30,4"	1'41,8"	1'58,2"	2'13,5"	gr. 24 ^h
V	2' 8,3"	1'45,1"	1'57,3"	2'16,5"	gr. 24 ^h
VI	2'11,8"	1'41,8"	1'57,2"	2'18,8"	gr. 24 ^h
VII	2'21,8"	1'35,0"	1'58,2"	2'15,8"	gr. 24 ^h
VIII	2'17,4"	1'41,6"	1'59,2"	2'28,4"	gr. 24 ^h
IX	2' 9,3"	1'43,4"	1'53,2"	2'15,3"	gr. 24 ^h
X	2'14,8"	1'48,3"	2' 2,2"	2'23,4"	gr. 24 ^h
XI	2'29,8"	1'43,0"	1'52,8"	2'12,2"	gr. 24 ^h
XII	2'28,8"	1'39,0"	1'51,2"	2'10,0"	gr. 24 ^h
XIII	2'24,6"	1'41,6"	1'53,4"	2' 5,0"	gr. 24 ^h
XIV	2'28,4"	1'41,2"	1'52,8"	2'12,2"	gr. 24 ^h
XV	2'21,2"	1'36,6"	1'47,9"	2'10,8"	gr. 24 ^h

Erstaunlicherweise weichen die bei den Kaninchen gefundenen Werte praktisch nicht von den beim Menschen gefundenen Werten ab. So bietet sich besonders das Kaninchen zu weiteren Fibrinolyse-Versuchen an.

II.) A u f s t e l l e n v o n F i b r i n o l y s e - I n - h i b i t o r e n - V e r d ü n n u n g s - K u r v e n :

Es sollen die Stoffe AMCHA und PAMBA auf ihre antifibrinolytische Wirkung untersucht werden. Die antifibrinolytische Wirkung eines Stoffes zeigt sich im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" (s. Seite 13, Absatz B 3) an einer Verlängerung der Lysiszeit-Dauer eines Gerinnsels.

Beide Stoffe, AMCHA und PAMBA, wurden unter gleichen Bedingungen untersucht. Es wurde dazu der "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" verwendet. Variabel waren dabei die folgenden Komponenten:

- a.) das Plasma. Es wurden Citratplasmen von verschiedenen "Normal"-Personen herangezogen (zur Auswahl der Personen siehe Seite 19, Absatz 3).
- b.) es wurde die Menge des jeweils zu untersuchenden Inhibitors pro Ansatz variiert.

Die Streptokinase-Dosis betrug bei allen Ansätzen konstant 70 Einheiten (Streptokinase-Optimum des Ansatzes s. Seite 22).

I. Streptokinase-Lysis-Kurve bei steigender Menge von AMCHA pro Ansatz

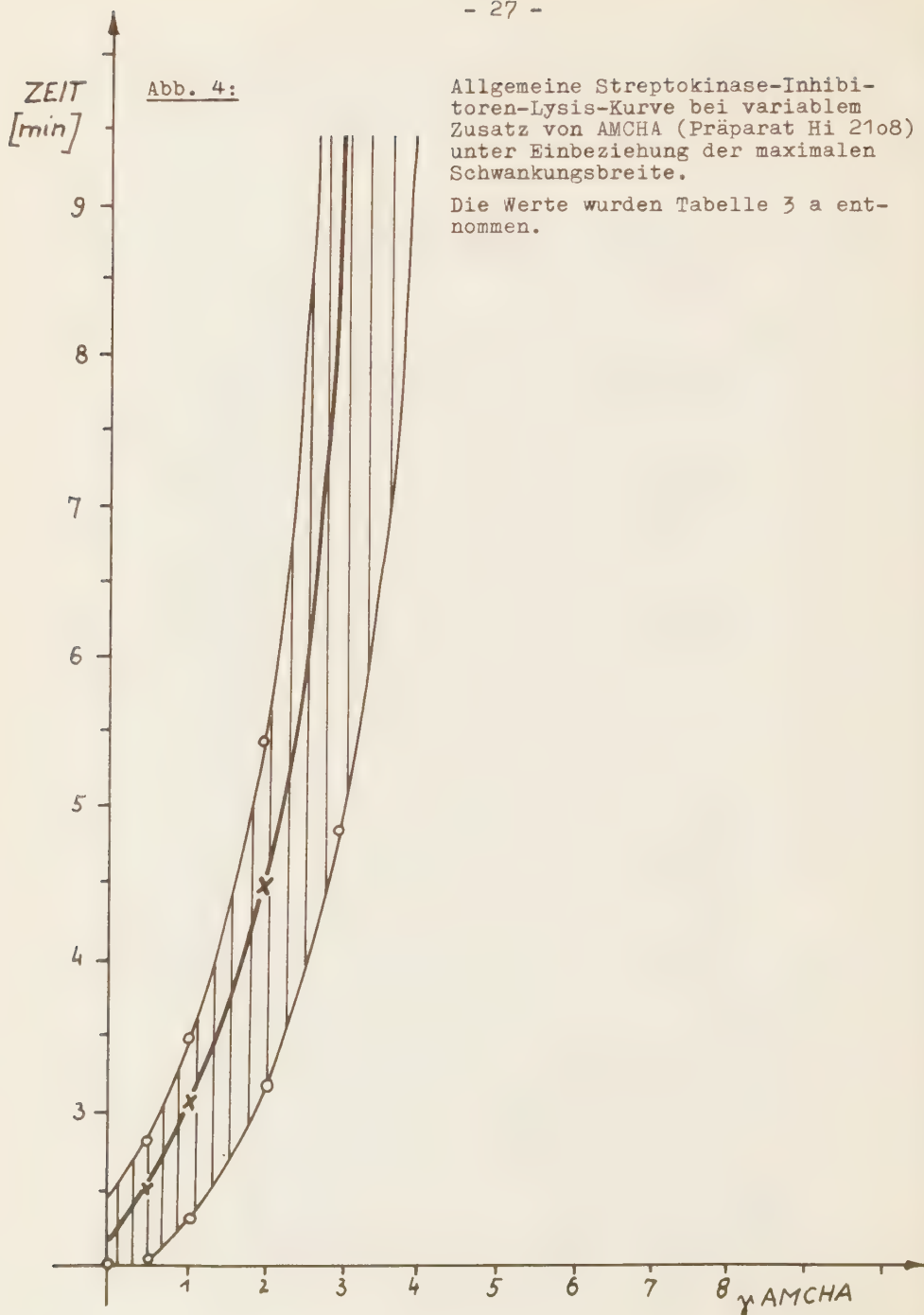
Hierzu wurden zwei verschiedene Sorten von AMCHA verwendet. Die Tabelle 3 a entstand aus einer Lösung von dem Präparat Hi 2108 in physiologischer Kochsalz-Lösung. Zur Tabelle 3 b wurde die 10 %ige Lösung Bay-3517 (Bayer-LEVERKUSEN) herangezogen. Auch diese Lösung wurde mit physiologischer Kochsalz-Lösung weiter verdünnt.

Tabelle 3 a: Lysiszeiten bei verschiedenen Human-Citrat-plasmen unter Zusatz steigender Mengen von AMCHA (Präparat Hi 2108)

AMCHA (γ) Person	0	0,5	I	2	3	5	10
I	I'40,2"	2'27,4"	2'42,8"	4' 8,4"	18 ^h 21'	gr. 24 ^h	
II	I'43,4"	2' 0,3"	2'18,0"	3' 9,6"	5'21,8"	11'14,2"	gr. 24 ^h
III	I'42,8"	2'48,6"	3'29,8"	4'34,8"	6' 9,6"	gr. 24 ^h	
IV	I'37,9"	2'28,6"	2'54,8"	3'52,3"	4'49,4"	gr. 24 ^h	
V	I'38,0"	2'23,8"	3'29,0"	5'23,9"	gr. 24 ^h		
VI	I'40,0"	2'28,4"	2'59,8"	4'58,0"	10'26,6"	gr. 24 ^h	
VII	I'44,5"	2'36,6"	3'27,0"	4'24,1"	9'36,2"	gr. 24 ^h	
VIII	I'36,2"	2'31,0"	2'54,6"	4'19,0"	gr. 24 ^h		
IX	I'40,4"	2'41,0"	3' 8,5"	5'27,2"	7'20,0"	gr. 24 ^h	
X	I'42,4"	2'32,4"	3' 2,8"	4'32,8"	gr. 24 ^h		

Tabelle 3 b: Lysiszeiten bei verschiedenen Human-Citrat-plasmen unter Zusatz steigender Mengen von AMCHA (Präparat Bay- 3517)

AMCHA (γ) Person	0	0,05	0,1	0,3	0,5	I	II	3
I	I'40,2"	2' 8,8"	2'38,6"	3'17,4"	4'13,4"	6' 5,6"	gr. 24 ^h	
II	I'43,4"	2'12,2"	2'40,0"	3'19,8"	4' 8,8"	6' 8,0"	gr. 24 ^h	
III	I'42,8"	2' 9,0"	2'37,0"	3'23,4"	4'18,2"	6'20,2"	gr. 24 ^h	
IV	I'39,8"	2'14,0"	2'41,6"	3'22,8"	4'16,8"	6'10,6"	gr. 24 ^h	
V	I'41,2"	2'14,0"	2'42,2"	3'18,2"	4'18,2"	6'14,4"	gr. 24 ^h	
VI	I'40,0"	2'18,4"	2'52,4"	3'14,2"	4'12,8"	6'18,2"	gr. 24 ^h	
VII	I'40,8"	2'20,8"	2'46,2"	3'16,2"	4'22,8"	6'48,6"	gr. 24 ^h	
VIII	I'38,9"	2' 6,2"	2'32,2"	3'15,8"	4'13,4"	6'56,0"	gr. 24 ^h	
IX	I'43,2"	2' 1,0"	2'28,0"	3'26,1"	4' 2,8"	5'58,8"	14'52,6"	gr24 ^h
X	I'39,6"	2'31,8"	2'52,6"	3'44,6"	4'24,2"	6' 8,2"	gr. 24 ^h	



Wie man der Tabelle 3 b entnehmen kann, handelt es sich bei dem Präparat Bay - 3517 um eine viel wirksamere Form von AMCHA als bei dem Präparat Hi 2108.

Dieses ist aus folgendem Grund verständlich: wie auch Schlindwein (s. Lit. 48, S. 7 ff.) in seiner Arbeit angibt, hat Melander 2 Isomere des AMCHA isoliert, wovon eines als Antifibrinolyticum-Antiproteolyticum völlig wirkungslos ist. Daraus läßt sich schließen, daß das Präparat Hi 2108 mehr Anteile des unwirksamen Isomers enthält als das Präparat Bay - 3517.

Da jedoch alle weiteren Versuche in vitro und in vivo mit AMCHA mit dem Präparat Bay - 3517 durchgeführt wurden, gilt die Tabelle 3 b als Bezugskurve.

Die gleiche Versuchsserie wurde anschließend mit Kaninchenplasma durchgeführt, um auch hierfür eine spezifische AMCHA-Eichkurve zu erhalten. Die Versuchsdurchführung war die gleiche wie in der vorhergehenden Versuchsserie.

Tabelle 4: Lysiszeiten bei verschiedenen Kaninchen-Citrat-plasmen unter Zusatz steigender Dosis von AMCHA (Präparat Bay-3517)

AMCHA (γ) Kanin.	0	0,5	1	2	3
I	1'40,4"	3' 4,1"	4'1,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
II	1'43,6"	2'48,2"	3'54,8"	15 ^h 12"	gr. 24 ^h
III	1'38,2"	2'53,7"	4'12,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
IV	1'40,0"	2'50,0"	4'22,1"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
V	1'41,4"	2'51,4"	4'12,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
VI	1'43,0"	2'49,2"	4'16,1"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
VII	1'38,8"	2'58,2"	4'12,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
VIII	1'40,0"	2'77,4"	4'16,6"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
IX	1'40,6"	2'50,4"	4'13,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
X	1'41,0"	2'51,4"	4'16,6"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

Wiederum, wie schon bei der "Streptokinase-Lysis-Kurve", zeigt sich, daß in vitro die Plasmen von Mensch und Kaninchen sich ähnlich verhalten. Auch beim Kaninchen wird in vitro die Fibrinolyse (in dem hier gewählten Ansatz) bei Zugabe von etwa 2 Gamma AMCHA pro Ansatz komplett gehemmt.

Der Hauptunterschied liegt nur in der geringeren individuellen Schwankungsbreite der beiden verschiedenen verwendeten Plasma-Arten. Sie ist beim Kaninchen erheblich geringer als beim Menschen.

2.) Streptokinase-Lysis-Kurve bei steigender Dosis von PAMBA pro Ansatz:

Hierzu wurde die 1 %ige Lösung von PAMBA (VEB ARZNEIMITTEL-WERK DRESDEN) herangezogen. Die weiteren Verdünnungen wurden mittels physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Dann wurde dieser Stoff im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" (s. Seite 13, Absatz B 3) geprüft.

Bei den verwendeten Plasmen handelte es sich um Human-Citrat-Plasmen von verschiedenen Personen (s. Tabelle 5 Seite 31 und Abb. 4, Seite 32).

In einer anschließenden Versuchsserie wurde die gleiche Eichkurve von PAMBA für das Kaninchen aufgestellt. Auch diese wurde mit dem "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" ermittelt (s. Tabelle 6, Seite 33).

Wiederum sind beide Kurven (s. Tabelle 5 und 6) relativ ähnlich. Dennoch scheint PAMBA im Humanplasma die Fibrinolyse etwas weniger zu hemmen als im Kaninchen-Plasma. So sind bei 5 Gamma PAMBA pro Ansatz bei den Kaninchen alle Plasmen komplett in ihrer Streptokinase-induzierten Lysis gehemmt, während bei den Humanplasmen bei gleiche PAMBA-Konzentration die Lysiszeit noch im meßbaren Bereich lag.

Weiterhin fällt auf, daß es sich hier um eine Kurve 3. Grades handelt. Die Kurve steigt gleich steil an, verflacht sich zwischen 2 und 3 Gamma/Ansatz, um dann wieder sehr steil anzusteigen.

Es ließe sich daraus schließen, daß eine gewisse Verunreinigung der Substanz vorhanden ist. Würde nämlich nur die Reinsubstanz des Fibrinolyse-Inhibitors vorliegen, dann müßte man eine kontinuierliche, dosisabhängige Steigung der Kurve erhalten.

Die Verunreinigung dürfte dabei selbst eine Hemmwirkung auf die Fibrinolyse-Inhibition von PAMBA haben oder eine fibrinolytische Aktivität besitzen. Diese Wirkung kommt dann bei niedrigen Konzentrationen nicht zum Tragen und wird bei hohen Konzentrationen wieder von PAMBA überspielt.

Tabelle 5: Lysiszeiten bei verschiedenen Human-Citratplasmaen unter Zusatz steigender Dosen von PAMBA

PAMBA (γ) Person	0	0,5	I	2	3	5	10
I	I'40,2"	3' 8,0"	3'55,0"	4'51,2"	5'16,5"	5'46,0"	gr. 24 ^h
II	I'42,6"	2'47,4"	3'42,8"	4'39,4"	5'56,6"	7'13,1"	gr. 24 ^h
III	I'39,0"	2'36,4"	3'34,0"	4' 7,2"	5' 2,8"	9'32,6"	gr. 24 ^h
IV	I'40,0"	2'21,2"	3' 5,8"	3'50,1"	5'21,2"	6'26,8"	gr. 24 ^h
V	I'37,8"	2'15,2"	2'59,0"	4'22,4"	6' 8,8"	gr. 24 ^h	
VI	I'41,8"	2'11,8"	2'55,0"	4'20,4"	5'44,4"	18 ^h 12'	gr. 24 ^h
VII	I'42,0"	2'25,2"	3'13,0"	3'59,4"	4'50,5"	gr. 24 ^h	
VIII	I'39,0"	2'22,6"	3'19,2"	3'49,8"	5'55,0"	gr. 24 ^h	
IX	I'40,8"	2'23,6"	2'59,4"	3'43,2"	4'26,1"	5'43,2"	gr. 24 ^h
X	I'41,0"	2'10,4"	2'59,2"	3'40,0"	4'17,2"	5'48,4"	gr. 24 ^h

Abb. 5: Allgemeine Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Kurve bei steigender Dosis von PAMBA pro Ansatz unter Einbeziehung der maximalen Schwankungsbreite.
Die Werte wurden Tabelle 5, S. 31 entnommen.



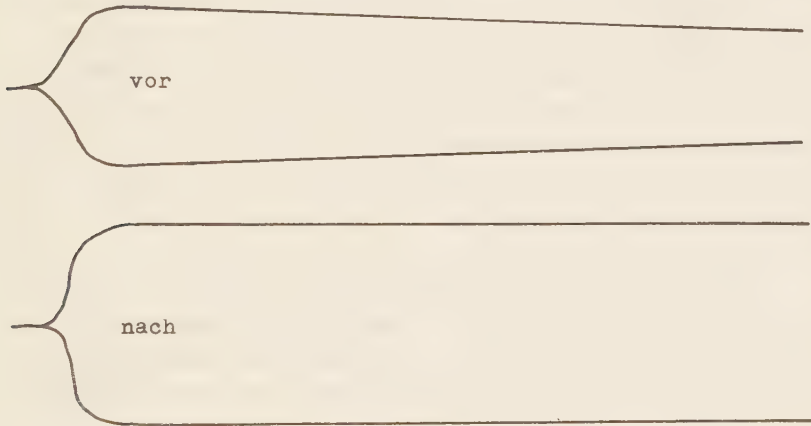
Tabelle 6: Lysiszeiten bei verschiedenen Kaninchen-Citratplasma unter Zusatz steigender Dosen von PAMBA

PAMBA (γ)	0	0,5	1	2	3	5
Kanin.						
I	1'40,4"	2'23,6	3'14,0"	4'06,6"	5'41,1"	gr. 24 ^h
II	1'38,0"	2'51,0"	3'22,8"	4'20,2"	7'19,6"	gr. 24 ^h
III	1'42,6"	2'39,8"	3'10,8"	4'02,6"	6'04,2"	gr. 24 ^h
IV	1'39,0"	2'36,8"	3'17,0"	4'02,4"	5'43,8"	gr. 24 ^h
V	1'41,8"	2'28,2"	3'11,8"	4'04,4"	6'59,6"	gr. 24 ^h
VI	1'40,0"	2'20,0"	3'12,0"	4'18,4"	14'11,2"	gr. 24 ^h
VII	1'39,2"	2'24,4"	3'15,8"	4'08,2"	5'57,5"	gr. 24 ^h
VIII	1'40,8"	2'21,8"	3'21,4"	4'13,2"	6'28,8"	gr. 24 ^h
IX	1'42,2"	2'20,1"	3'13,6"	4'21,0"	8'56,6"	gr. 24 ^h
X	1'39,8"	2'31,4"	3'18,2"	4'15,8"	6'41,8"	gr. 24 ^h

Die Gerinnselhärtung unter Zusatz von Fibrinolyse-Inhibitoren

Unter Zusatz von AMCHA sowie PAMBA zum Blut wurde bemerkt, daß das TEG sich veränderte:

Abb. 6 a: TEG vor und nach dem Zusatz von 0,1 mg AMCHA/ml Blut



Die Kurven sind im Verhältnis 1 : 2 verkleinert.

Das Gleiche zeigte sich bei thrombocytenfreiem Blut (Patient mit einer Thrombopenie von 500 Thrombocyten).

Abb. 6 b: TEG vor und nach dem Zusatz von 0,1 mg AMCHA/ml Blut



Für PAMBA wurden ähnliche TEG-Kurven gefunden.

In beiden Fällen zeigt sich, daß es bei Zusatz von AMCHA praktisch nicht zu einer "Thrombus-Erschlaffung" kommt. Die "Thrombus-Erschlaffung" (s. Lit. 30) hängt weitgehend von der Funktionstüchtigkeit der Thrombocyten sowie natürlich auch von der Quantität und Qualität des gebildeten Fibrins ab.

Außerdem fällt auf, daß der Ausschlag des TEG's unter Zusatz von AMCHA oder PAMBA um 20 - 30 % größer ist. Möglicherweise kommt es in jedem Blut unter dem Eingriff einer Blutabnahme zu einer gewissen Spontanfibrinolyse, die sich unter dem Zusatz von AMCHA beziehungsweise PAMBA nicht auswirken kann. Dem widerspricht aber der Befund, daß dieser Wert von 20 - 30 % konstant bei allen Plasmen gefunden wurde, ob sie nun gleich nach der Entnahme oder erst mehrere Stunden später in das TEG eingesetzt wurden. Bei den letzteren müßte sich sonst dieser Effekt vergrößern.

Da die Größe der TEG-Amplitude von der Gerinnselfestigkeit abhängt (Lit. 21, 30, 48, 53, 54), zeigt sich, daß die Gerinnung unter Zusatz von AMCHA oder PAMBA eine gewisse Härtung erfahren. Dieser Vorgang ist auch im thrombocytenfreien Blut reproduzierbar (s. Abb. 6 b).

VERSUCHE IN VIVO

Der Nachweis der Wirksamkeit der zu untersuchenden Fibrinolyse-Inhibitoren in vivo wurde an Kaninchen durchgeführt.

Um bei den Kaninchen eine Hyperfibrinolyse zu erzeugen, wurde Streptokinase parenteral gegeben. Die jeweils zu applizierende Dosis an Streptokinase wurde für jedes Tier gesondert mittels des Streptokinase-Resistenz-Tests bestimmt.

Nach Erzeugung der Streptokinase-induzierten Hyperfibrinolyse sollte das jeweilige Tier AMCHA bzw. PAMBA injiziert bekommen.

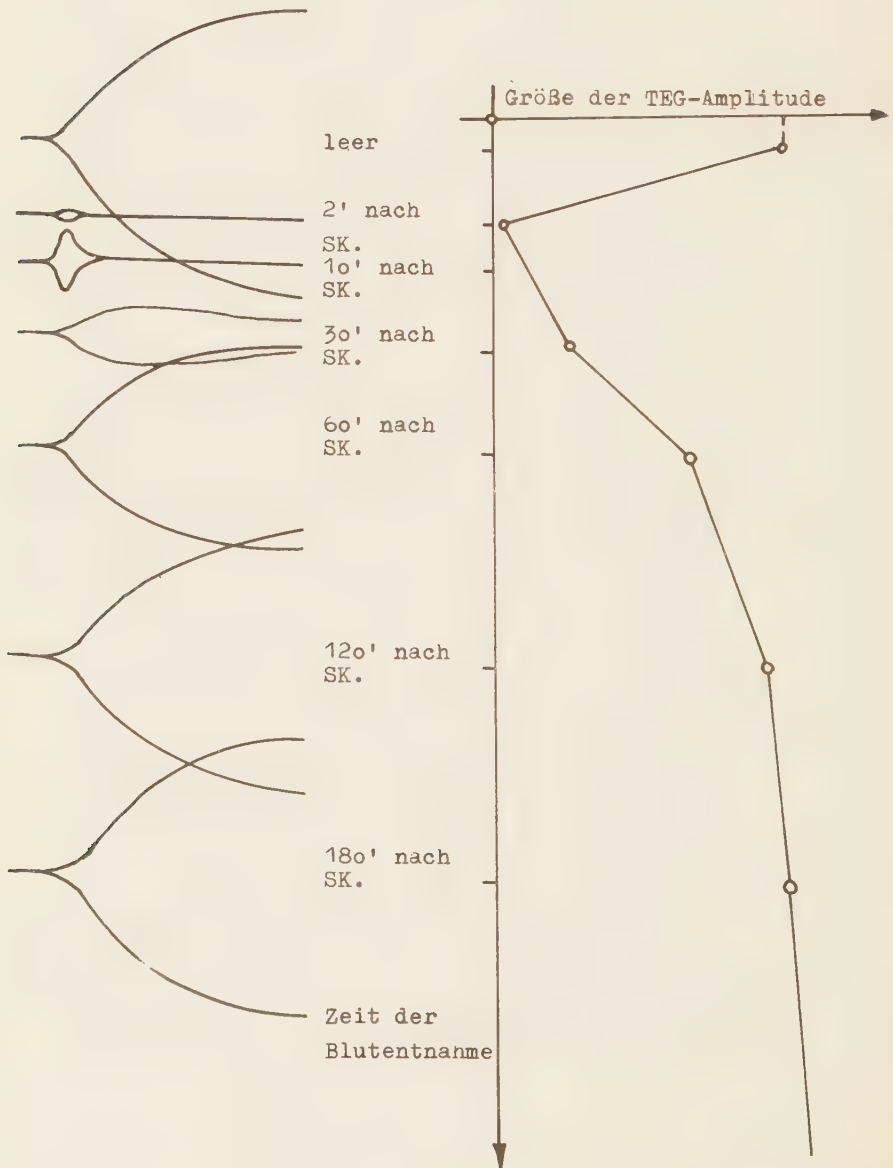
Daraus ergibt sich aber, daß die Wirkung der Streptokinase sich mit der Wirkung der im einzelnen verwendeten Fibrinolyse-Inhibitoren, wie auch die Kurven dieser Versuche zeigen (s. Seite 43), überlagert. Um nun jedoch die Wirkung der beiden konträr die Fibrinolyse beeinflussenden Stoffe differenzieren zu können, wurde zuerst ein "Leerversuch" durchgeführt, bei dem ein Kaninchen nur Streptokinase injiziert bekam.

Versuchsdurchführung: Der Streptokinase-Resistenz-Test ergab, daß zur Erzeugung der Hyperfibrinolyse 7 500 Einheiten Streptokinase bei diesem Kaninchen benötigt wurden.

Nach Injektion dieser Dosis wurde das zu untersuchende Blut in folgenden Zeitabständen abgenommen: 2, 10, 30 Minuten und 1, 2 und 3 Stunden nach der Injektion. An Bestimmungen wurde die Nativblutgerinnung und -Lysis sowie der Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test durchgeführt. Außerdem wurde Blut in den Thrombelastographen eingesetzt.

Das Gerinnsel, welches aus dem 2 Minuten nach Streptokinase-Gabe abgenommenem Blut entstanden war, war nach 2 Stunden und 40 Minuten vollständig lysiert. Auch die bei den folgenden Blutabnahmen gewonnenen Gerinnsel zeigten eine starke

Abb. 7: TEG- und TEG-Amplitudenverlauf bei einem Kaninchen nach Streptokinase-Applikation



Fibrinolysetendenz, die jedoch laufend abnahm und bei dem Gerinnsel "2 Stunden nach Streptokinase-Injektion" wieder praktisch normal war.

Im Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz waren die Werte nach 3 Stunden wieder vollständig normalisiert.

Wie der Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test, das Thrombelastogramm (s. Abb. 7, vorhergehende Seite) und die Nativblutlysis zeigten, wird beim Kaninchen bei einmaliger Gabe von Streptokinase i. v. die Fibrinolyse nach etwa 3 Stunden nicht mehr beeinflusst.

Wirkung des parenteral verabreichten AMCHA beim Kaninchen

Um die antifibrinolytische Wirkung von AMCHA auch in vivo nachzuweisen, wurde mehreren Kaninchen verschiedene Dosen von AMCHA intravenös appliziert.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

- 1.) Hat AMCHA in vivo eine nachweisbare fibrinolysehemmende Wirkung?
- 2.) Welche Konzentrationen sind notwendig, um eine Streptokinase-induzierte Fibrinolyse komplett zu hemmen?
- 3.) In welcher Zeit wird der Inhibitor ausgeschieden?
- 4.) Treten Nebenwirkungen während oder nach der Injektion des Inhibitors auf?

Die in den Versuchen verwendeten Kaninchen wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt: Sie durften weder mit Gerinnungs- noch mit Fibrinolyse-beeinflussenden Stoffen vorher in Berührung gekommen sein. Außerdem wurden nur gesunde Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 3,8 und 5,3 Kilogramm verwendet.

Gang der Untersuchungen: Um zu erfahren, wieviel Einheiten Streptokinase dem jeweiligen Kaninchen injiziert werden mußte, um eine Hyperfibrinolyse zu erzeugen, wurde zunächst der Streptokinase-Resistenz-Test durchgeführt (Ansatz s. Seite 13, Absatz B 4). Aus den hierbei benötigten Einheiten Streptokinase, nämlich um eine Fibrinolyse von etwa 2 Minuten zu erreichen, ließ sich die Gesamtmenge der zu injizierenden Streptokinase errechnen.

Anschließend wurde der Leerwert des Kaninchenplasmas bestimmt, sowie gleichzeitig die Nativblut-Gerinnung und -Lysis durchgeführt. Außerdem wurde Nativblut in das TEG eingesetzt.

Darauf wurde dem Kaninchen die ermittelte Dosis an Streptokinase injiziert. Zwei Minuten später wurde Blut abgenommen (2 ml für die Nativblut-Gerinnung und Lysis, ein teilweise 2 ml Citratblut für die Fibrinolysebestimmung im Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test und 0,3 ml für das TEG). Im Anschluß wurde daran AMCHA injiziert. Die weiteren Blutentnahmen (Menge wie oben) erfolgten in folgenden Zeitabständen: 1, 10, 30, 60 Minuten, 2, 3 und 4 Stunden nach der AMCHA-Injektion.

Bei den folgenden 6 Versuchen wurden jeweils im Doppelversuch drei verschiedene AMCHA-Konzentrationen verwendet: 10, 15 und 20 mg pro Kilogramm Kaninchengewicht.

Die Kaninchen I, II und V erhielten, nach Errechnung der Werte des Streptokinase-Resistenz-Test, jeweils 7 500 Einheiten Streptokinase injiziert. Den Kaninchen III, IV und VI wurden jeweils 10 000 Einheiten Streptokinase intravenös appliziert.

Die Nativblutgerinnung lag bei allen 6 Kaninchen im Normbereich.

Eine verstärkte Nativblut-Lysis war nur bei den Gerinnseln zu bemerken, die aus dem Blut, welches 2 Minuten nach der Streptokinase-Applikation abgenommen worden war, gewonnen waren. Hierbei trat bei Kaninchen II nach 2 Stunden und 40 Minuten und bei Kaninchen IV nach 3 Stunden und 50 Minuten eine komplette Lysis des Gerinnsels ein. Die gleichen Gerinnsel bei den anderen Kaninchen wurden innerhalb der beobachteten Zeit von 24 Stunden nur unvollständig lysiert.

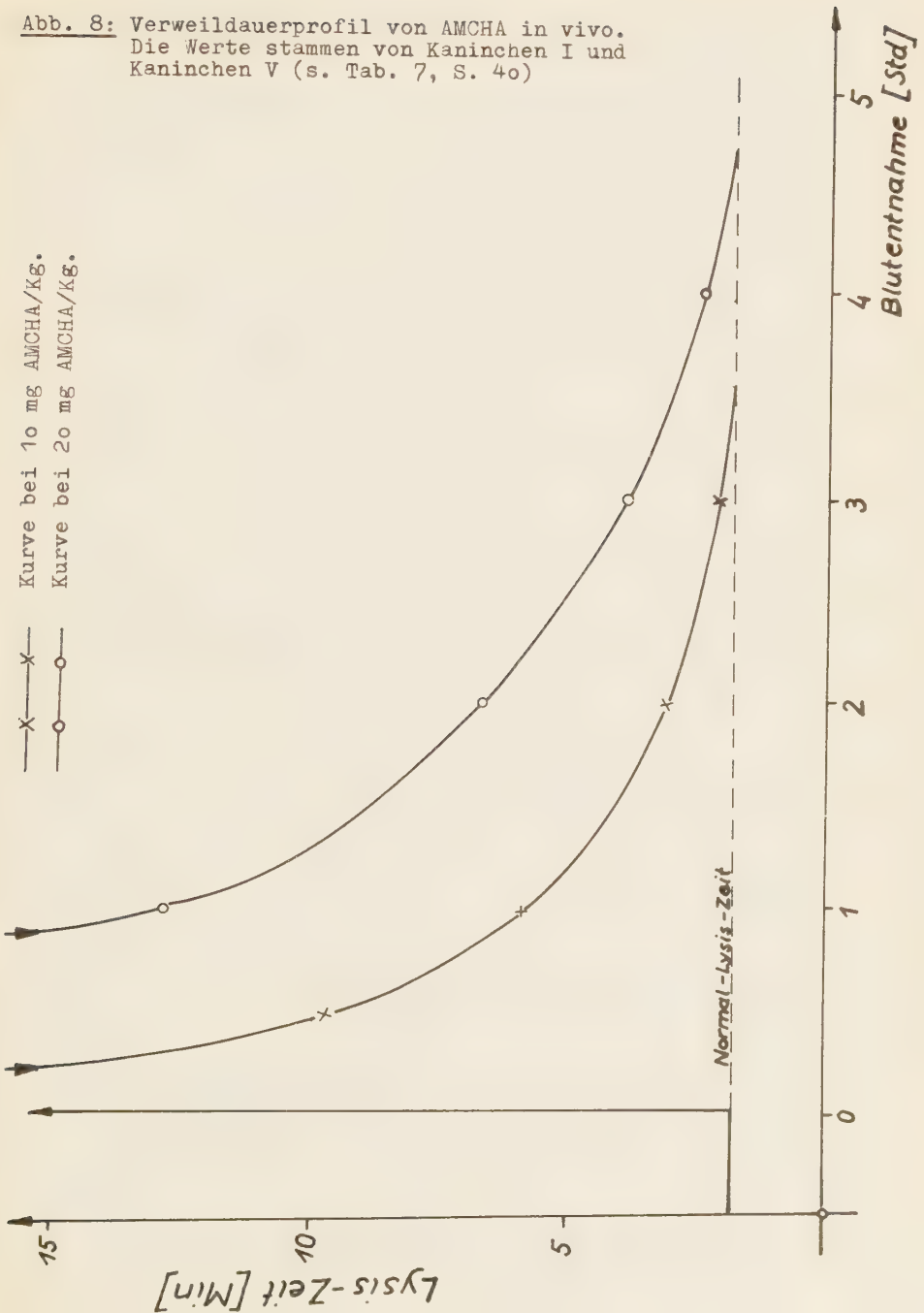
Die Nativblut-Gerinnsel nach Applikation von AMCHA zeichneten sich durch eine besondere Festigkeit aus. Bei Kaninchen I und II war diese besonders starke Gerinnselfestigkeit bis zu einer Stunde nach AMCHA-Applikation zu bemerken, bei den Kaninchen V und VI sogar bis zu zwei Stunden nach der AMCHA-Applikation.

Tabelle 7: Bestimmung der Fibrinolyse bei intravenöser Injektion von AMCHA bei den Kaninchen I - VI. Die Bestimmung wurde mit dem Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz (s. Seite 13) durchgeführt.

Kaninchen Zeit der Blut- entnahme	I 10 mg AMCHA / Kg.		II 4,9 Kg.		III 15 mg AMCHA / Kg.		IV 5,1 Kg.		V 20 mg AMCHA / Kg.		VI 5,3 Kg.	
	4,7 Kg		1'39,8"		3,8 Kg.		1'41,2"		4,6 Kg.		1'42,4"	
leer	1'43,0"		1'51,8"		1'41,6"		1'41,2"		1'43,2"		1'42,4"	
2' nach SK	2'17,0"		2'17,0"		2'9,8"		2'5,2"		2'7,4"		2'16,8"	
1' nach AMCHA	gr. 24 ^h		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h	
10' nach "	18'19,6"		55'56,2"		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h	
30' nach "	9'54,3"		9'31,2"		9'56,2"		11'0,6"		gr. 24 ^h		gr. 24 ^h	
60' nach "	6'48,6"		5'26,6"		6'24,2"		6'51,2"		12'54,2"		24'35,4"	
120' nach "	3'46,2"		2'46,2"		4'51,2"		4'28,8"		6'57,2"		10'42,8"	
180' nach "	2'23,8"		2'1,4"		3'6,6"		2'58,8"		3'48,2"		5'10,6"	
240' nach "	1'42,6"		1'40,4"		1'44,2"		1'46,8"		2'13,2"		2'42,6"	
300' nach "									1'44,2"		1'42,2"	

* = Die verlängerte Lysis-Zeit ergibt sich aus der Verschiebung des Streptokinase-Optimums

Abb. 8: Verweildauerprofil von AMCHA in vivo.
Die Werte stammen von Kaninchen I und
Kaninchen V (s. Tab. 7, S. 40)



wurden auch in den folgenden Tagen weiter beobachtet. Aber auch hier zeigten sie keine Zeichen, die auf eine Spät-Nebenwirkung schließen ließen.

AMCHA - Applikation oral beim Kaninchen

Nachdem jetzt die antifibrinolytische Wirkung von AMCHA bei parenteraler Applikation in vivo nachgewiesen worden ist, erhebt sich die Frage, wie weit dieser Stoff auch enteral appliziert als Fibrinolyse-Inhibitor wirkt.

Daher wurden etwa 100 mg AMCHA zermörsert und in 15 Gramm Kaninchen-Trockenfutter eingeknetet. Der leichtere Weg, es mit Löwenzahn zu versetzen, wurde umgangen, da die Kaninchen nur noch Trockenfutter gewöhnt sind, und es so zu einer Diarrhoe hätte kommen können.

Die zweite Schwierigkeit ergab sich, daß das Kaninchen die abgemessene Futtermenge in möglichst kurzer Zeit fressen sollte. Es wurde daher 24 Stunden lang auf O-Diät gehalten, Wasser jedoch ad libitum. Dann wurde der Leerwert bestimmt. Darauf erhielt das Kaninchen die abgemessene Futtermenge, die es innerhalb von 6 Minuten fraß. Die erste Blutentnahme wurde 5 Minuten später gemacht.

Kaninchen VII:

Gewicht: 5,2 Kg. Ca. 100 mg AMCHA oral.

Tabelle 8: Bestimmung der antifibrinolytischen Wirkung von oral appliziertem AMCHA bei Kaninchen VII

Zeit der Blut- entnahme	Lysiszeit	Zeit der Blut- entnahme	Lysiszeit
leer	1'41,8"	180' nach AMCHA	9'53,4"
5' nach AMCHA	2' 4,4"	240' nach AMCHA	8'54,2"
15' nach AMCHA	3'38,6"	300' nach AMCHA	6'51,8"
30' nach AMCHA	5' 4,8"	360' nach AMCHA	3' 2,4"
60' nach AMCHA	6'21,2"	420' nach AMCHA	2'19,8"
120' nach AMCHA	9'20,8"	500' nach AMCHA	1'44,6"

An diesem Ergebnis fallen mehrere Dinge auf. Erstens natürlich, daß selbst bei dieser relativ hohen Konzentration von 20 mg AMCHA/Kg. eine komplette Lysis-Inhibition nicht erreicht wurde. Weiterhin ist erstaunlich, daß schon 5 bis 10 Minuten nach der AMCHA-Aufnahme mittels des Trockenfutters eine merkbare Fibrinolyse-Inhibition im Blut des Kaninchens vorhanden war (s. Tabelle 8, zweiter Wert). Diese schnelle Resorption wäre jedoch vielleicht verständlich, wenn man bedenkt, daß das Tier recht ausgehungert war. Dennoch erscheint es denkbar, dass das Mittel schon in den Mundschleimhäuten und im Magen teilweise resorbiert wird.

Am Auffälligsten erscheint aber die lange Wirkungsdauer des Medikamentes. Während bei parenteraler Applikation das Mittel spätestens nach 4 Stunden ausgeschieden war, erfolgte es bei oraler Applikation erst nach der doppelten Zeit, nämlich nach 8 Stunden.

Aus dem eben Gesagten ergibt sich folgendes: Der Vorteil der oralen Applikationsform ist darin zu sehen, daß ein relativ schneller Anstieg des Mittels im Blut erfolgte. Dann hält sich dieser Spiegel über mehrere Stunden praktisch konstant. Außer-

dem erfolgt die Elimination aus dem Blut in der doppelten Zeitdauer wie bei der intravenösen Applikation. In der Klinik soll aber der Spiegel für einige Tage oder Wochen relativ konstant gehalten werden. Daraus ergibt sich, daß in der Klinik die orale Applikation der intravenösen überlegen ist.

Als geringfügiger Nachteil der oralen Applikationsform könnte sich die verzögerte Ausscheidungs-Geschwindigkeit erweisen, vor allen Dingen, wenn aus bestimmten Gründen der Fibrinolyse-Inhibitor abgesetzt werden muß.

Die Toleranz- und Toxizitätsgrenze für AMCHA in vivo beim Kaninchen

Bei einigen anderen Kaninchen (Kaninchen VIII bis X sollte erprobt werden, wieweit eine Überdosierung von AMCHA i. v. in extrem hohen Dosen in vivo schadet.

Es wurden daher zwei Kaninchen (Kaninchen VIII und IX) 150 mg AMCHA/Kg. nach vorher mit Streptokinase induzierter Hyperfibrinolyse intravenös appliziert.

Außer den üblichen oben verwandten Testen wurden dabei die Kaninchen die gesamte Zeit über beobachtet, insbesondere die Herzfrequenz sowie die Atmung.

Tabelle 9: Intravenöse Applikation von 150 mg AMCHA/Kg.
bei Kaninchen VIII und Kaninchen IX

Zeit der Blut- entnahme	Kanin. VIII 5,2 Kg.	Kanin. IX 4,9 Kg.
-----	-----	-----
Leerwert	1'40,8"	1'42,2"
2' nach SK	2'12,8"	2'2,2"
1' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
10' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
30' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
60' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
120' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
180' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
240' nach AMCHA	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
300' nach AMCHA	10'20,2"	8'40,4"
360' nach AMCHA	4'23,0"	3'35,8"
420' nach AMCHA	2'42,2"	2'21,6"
480' nach AMCHA	2' 5,6"	1'54,8"
540' nach AMCHA	1'41,6"	1'43,2"

Nativblut-Gerinnung und -Lysis:

Die Nativblut-Gerinnung trat bei Kaninchen VIII nach 4'25", bei Kaninchen IX nach 4'40" ein. Die Gerinnsel, welche aus dem Blut nach der Gabe von AMCHA gewonnen worden war, zeichneten sich durch eine besondere Festigkeit aus.

Das Allgemeinbefinden des Kaninchen VIII während des Versuches:

Trotz hoher Konzentration von AMCHA kollabierte das Tier nicht. Es zeigte innerhalb der ersten Zeit keine Abweichung in seinem Normalverhalten. 18 Minuten nach der AMCHA-Applikation stellte sich ein leichter Nystagmus ein, der sich im Laufe der nächsten zwei Stunden noch verstärkte. Danach blieb der Nystagmus relativ konstant bestehen. Es trat sogar zeitweilig eine Besserung des Zustandbildes ein.

Zur gleichen Zeit, wie der Nystagmus einsetzte, nahm auch die Atemfrequenz und Herzfrequenz zu. Auskultatorisch waren zeitweilig feinblasige Rasselgeräusche zu hören.

Der Zustand besserte sich auch in den folgenden Stunden nicht. Wenn man das Tier aus seinem Kasten herausnahm und es frei auf dem Boden herumlaufen ließ, kippte es beim Versuch, sich vorwärts zu bewegen, nach links. Beim Versuch einer geraden Fortbewegung kam immer eine Kreisbewegung nach links zustande. Bei Annäherung eines Menschen verstärkte sich der Nystagmus zusehens.

Da eine objektive Besserung des Zustandbildes nicht eintrat, wurde das Kaninchen eingeschläfert.

Sektionsbefund:

Bauchraum: o. B., Leber sowie Milz o. B., Gallenblase: ausser Gallenflüssigkeit Gries (kleinste Gallensteinchen).

Brustraum: Lungen: am rechten Unterlappen äußerlich rotbraune Verfärbung, jedoch wurde bei der Eröffnung der größeren Gefäße kein Thrombus entdeckt.

Herz: o. B., die großen Gefäße: o. B.

Extremitäten: o. B.

Kopf: Eröffnung der Orbitae: links o. B., rechts: ein nach dorso-lateral ziehendes größeres Gerinnsel, welches um den

n. oculomotorius gelagert war. Außerdem war eine Blutung in der Periorbita vorhanden.

Groß- und Kleinhirn: o. B. (zweifelhafte geringste Blutung im Kleinhirn rechts dorso-medial kurz vor der Vier-Hügel-Platte).

Eröffnung der Innenohren: links o. B., rechts: das in der rechten orbita beginnende Gerinnsel zieht sich bis in das rechte Innenohr.

Die histologische Untersuchung ergab sowohl in der Haematoxin-Eosin- sowie in der Spezial-Fibrin-Färbung keine pathologischen Ergebnisse. Weder in den Lungen, noch in der Leber, Milz oder in den Nieren wurden Fibrinablagerungen gefunden.

Das Allgemeinbefinden des Kaninchens IX während des Versuches:

Bei diesem Kaninchen konnten keine Abweichungen von seinem Normalbefinden verzeichnet werden. Weder die Herz- noch die Atemfrequenz nahmen im Laufe des Versuches zu.

Da sich aus den beiden oben gezeigten Versuchen nicht schließen läßt, ob es sich bei dem Kaninchen VIII um einen AMCHA-Effekt oder um eine Streptokinase-induzierte Blutungsursache handelte, wurde die AMCHA-Dosis bei einem weiteren Kaninchen auf 400 mg/Kg. erhöht.

Tabelle 10: Intravenöse Applikation von 400 mg AMCHA/Kg. bei Kaninchen X, 4,1 Kg. schwer

Zeit der Blut- entnahme	Lysiszeit
Leerwert	1'40,2"
2' nach SK	2'16,4"
1' nach AMCHA	gr. 24 ^h
10' nach AMCHA	gr. 24 ^h
30' nach AMCHA	gr. 24 ^h
60' nach AMCHA	gr. 24 ^h
120' nach AMCHA	gr. 24 ^h
180' nach AMCHA	gr. 24 ^h

Zeit der Blut- entnahme	Lysiszeit
240' nach AMCHA	gr. 24 ^h
300' nach AMCHA	gr. 24 ^h
360' nach AMCHA	gr. 24 ^h
420' nach AMCHA	gr. 24 ^h
480' nach AMCHA	10'12,2"
540' nach AMCHA	4'16,4"
600' nach AMCHA	2'10,8"
660' nach AMCHA	1'45,2"

Nativblut-Gerinnung und -Lysis:

Die Nativblut-Gerinnung betrug 4'25".

Eine Nativblut-Lysis wurde bei keinem der Gerinnsel erreicht, jedoch war das nach der Streptokinase-Injektion gewonnene Gerinnsel nach 5 Stunden praktisch vollkommen lysiert. Die Gerinnsel, welche nach der AMCHA-Applikation gewonnen wurden, zeichneten sich bis zu 7 Stunden nach der Injektion durch eine besondere Festigkeit aus.

TEG:

Der TEG-Amplituden-Kurvenverlauf war ähnlich wie bei Abbildung 9, Seite 43. Die Amplituden waren jedoch noch etwas höher. Auch kam die Amplitudenhöhe erst nach 11 Stunden wieder auf ihren Ausgangswert zurück.

Quantitative Bestimmung von AMCHA

Um nähere Aussagen über den jeweiligen Spiegel von AMCHA im Blut von dem Kaninchen X machen zu können, wurden die folgenden Werte gleichzeitig auch quantitativ bestimmt (s. auch Tabelle 10, vorhergehende Seite): 1' nach AMCHA, 120' nach AMCHA, 360' nach AMCHA und 420' nach AMCHA.

Tabelle 11: Quantitative Bestimmung des AMCHA-Blutspiegels bei Kaninchen X

Plasmaverdün- nung	1' nach AMCHA	120' nach AMCHA	360' nach AMCHA	420' nach AMCHA
unverd.	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	5'48,2"
1 : 5	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	7'18,4"	
1 : 10	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h		
1 : 20	gr. 24 ^h	4'49,8"		
1 : 40	5'18,4"			

„Die Plasmaverdünnung wurde mit Citratplasma durchgeführt, welches selbst als Lysis-normal anzusehen war (s. Seite 20). Der jeweilige Wert, der durch Verdünnung in den meßbaren Bereich gelangte, wurde auf der Tabelle 3 b (s. Seite 27) eingesetzt und der dazugehörige AMCHA-Wert abgelesen. Aus diesem Wert konnte dann der jeweilige Blutspiegel von AMCHA errechnet werden.

Das Verhalten des Kaninchen X während und nach dem Versuch:

Während des gesamten Versuches zeigte das Kaninchen keine Änderung in seinem Normalbefinden. Auch kam es trotz der immens großen Dosis von AMCHA zu keinem Kollaps oder zu einer Erhöhung der Herzfrequenz.

Das Tier wurde eine Woche lang nach Beendigung des Versuchs täglich kontrolliert. Da aber auch bis dahin keine weiteren Schäden auftraten, gekennzeichnet durch Nahrungsverweigerung u. ä., wurde die weitere Beobachtung abgebrochen.

Dieser Versuch läßt die Behauptung zu, daß bei Kaninchen VIII die Blutungsursache nicht auf eine zu hohe Dosis von AMCHA zurückzuführen war. Die toxisch wirksame geringste Dosis und damit die dosis letalis minima liegt noch oberhalb von 400 mg/Kg.

Möglicherweise sind die Blutungserscheinungen bei Kaninchen VIII auf die Streptokinase zurückzuführen. In sehr seltenen Fällen wurden ähnliche Zwischenfälle bei der Injektion von Streptokinase von anderen Autoren beschrieben.

Die Dauertherapie von AMCHA beim Kaninchen

Bisher wurde der Fibrinolyse-Inhibitor AMCHA jeweils nur einmal appliziert. Daher sollte nun erprobt werden, wie die allgemeine Verträglichkeit des Medikamentes bei Langzeit-Therapie ist und ob dabei irgendwelche Schäden auftreten.

Der Kaninchenversuch VII (s. Seite 44 ff) zeigte, daß das Medikament in Tablettenform gut resorbiert wird. Daher entschloß man sich, AMCHA enteral zu applizieren, was natürlich einige Vorteile bot.

Wie der Kaninchenversuch VII (s. Seite 44 ff.) zeigt, ist zwar der optimale Spiegel von AMCHA im Blut erst nach 120 Minuten erreicht, ist dann aber über mehrere Stunden praktisch konstant. Das ließe sich bei parenteraler Applikation nur durch einen Dauertropf erreichen. Ferner ist bekannt, daß Kaninchen laufend geringe Mengen an Nahrung zu sich nehmen. Auf diese Weise ist es durch laufende Medikamentenaufnahme bei den häufigen Mahlzeiten ermöglicht, den Medikamentenspiegel im Tier konstant zu halten.

Außerdem sollten alle Arten von Stress-Situationen vermieden werden, die ein mehrfaches tägliches Spritzen für das Kaninchen zweifellos geboten hätte.

Versuchsanordnung: Es wurden zwei Kaninchen ausgewählt, die aus dem gleichen Wurf stammten und beide noch zu keinem Versuch herangezogen worden waren. Beide erhielten die gleiche Futtermenge, die gleiche Menge an Wasser und Rüben. Das Kaninchen XI (= Leerversuch) erhielt das normale Trockenfutter, das Kaninchen XII erhielt das gleiche Futter mit AMCHA versetzt (zur Futterherstellung siehe Seite 44).

Die Dosierung war so gewählt, daß das Kaninchen XII täglich 100 mg AMCHA pro Kilogramm zu sich nahm.

Beide Kaninchen wurden täglich beim Füttern auf ihr Wohlbefinden, Gewicht, Freßlust und allgemeinen Zustand hin geprüft.

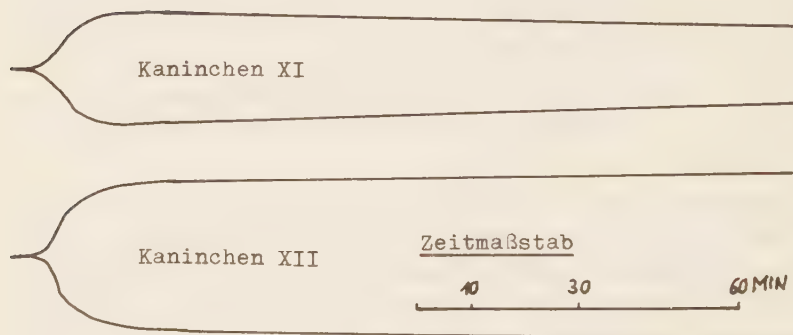
Die Wirkung von AMCHA wurde zum Anfang täglich, dann alle zwei Tage, später einmal pro Woche kontrolliert. Die Bestimmung der Wirkung erfolgte im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" sowie im TEG.

Am Mittag des 2. Tages nach Beginn des Versuches wurde bei Kaninchen XII eine Lysiszeit im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test" von größer 24 Stunden erreicht. Diese komplette Fibrinolyse-Inhibition in diesem Ansatz wurde auch in den nächsten Wochen und Monaten nie unterschritten.

Bei der quantitativen Bestimmung fand sich, daß sich im Laufe der Zeit der AMCHA-Spiegel im Blut des Kaninchen XII noch erheblich erhöhte. Nach 8 Wochen war eine meßbare Lysiszeit erst bei einer Plasmaverdünnung von 1 : 10 erreicht.

Abb.: 10: TEG bei AMCHA-Dauertherapie

Das erste TEG zeigt den Leerversuch (Kaninchen XI).
Das zweite TEG stammt von Kaninchen XII, nachdem
es 3 Wochen 100 mg AMCHA/Kg./die zu sich genommen
hatte.



(Die TEG-Kurven sind im Maßstab 1 : 2 verkleinert)

Tabelle 12: TEG-Amplituden zu Abb. 10

	Kanin. XI	Kanin. XII
10 Min.	24 mm	24 mm
20 Min.	37 mm	48 mm
30 Min.	40 mm	54 mm
60 Min.	38 mm	58 mm
1 20 Min.	34 mm	58 mm

Aus den TEG-Kurven
sieht man deutlich,
daß im Blut des mit
AMCHA dauertherapier-
ten Kaninchens die
Fibrinolyse praktisch
komplett gehemmt ist.

Noch deutlicher geht
dies aus Tabelle 12

hervor, in der die TEG-Amplituden zu verschiedenen Zeitabschnit-
ten gemessen wurden. Dabei zeigt sich, daß bei Kaninchen XII
nicht nur die Fibrinolyse gehemmt ist, sondern außerdem die
Gerinnselfestigkeit erheblich zugenommen hat (vergl. auch
Seite 34 ff.).

Der weitere Verlauf: Während der ersten acht Wochen war zwischen den beiden Kaninchen in Bezug auf Vitalität, Freßlust und dem allgemeinen Wohlbefinden kein Unterschied zu erkennen. Ein Gewichtsverlust trat nicht auf.

Vom Beginn der 9. Woche an nahm das Kaninchen XII, welches AMCHA erhielt, nicht mehr die gewohnte Menge an Nahrung zu sich. Gleichzeitig fiel auf, daß es sich ruhiger verhielt. Die Atmung war verlangsamt, dafür aber vertieft. Das Gewicht nahm von diesem Zeitpunkt an kontinuierlich ab.

Im Laufe der nächsten 5 Wochen verschlechterte sich der Zustand weiterhin. Das Gewicht des Kaninchens war inzwischen von 4 700 Gramm auf 3 200 Gramm herabgesunken. Da das Tier einen sehr kranken Eindruck machte, wurde es mit Evipan eingeschläfert.

Bei der Eröffnung des Bauchraums fand sich eine Menge von 55 ml von fast klarem Ascites. Die Leber war dunkelrot verfärbt, höckrig, von harter Konsistenz, vergrößert und zeigte weiße Stippchen auf der Ober- und der Schnittfläche. Die Milz war schwach vergrößert und zeigte eine aufgelockerte Konsistenz. Die Nieren und der Darm waren makroskopisch nicht verändert. Das Peritoneum war glatt.

Bei der Eröffnung des Brustraumes ergab sich, daß der Raum der rechten Lunge praktisch vollständig von einem hühnereigroßen Tumor ausgefüllt war, aus dem bei der Eröffnung eine weißliche, käseartige Masse hervorquoll. Das Mediastinum war nach links verdrängt.

Im linken Unterlappen befanden sich ein haselnußgroßer und mehrere linsengroße, käseartige Herde. Die Pleura visceralis war mit der Pleura parietalis bei einem geringfügigen Pleuraerguß adhaerent. Am Herzen fand sich eine schwache Rechtsvergrößerung.

Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in der Lunge multiple, teilweise von relativ großer Ausdehnung, Nekroseherde. Hinweise auf eine Tuberkulose fanden sich nicht. Auch in der Ziehl-Neelsen-Färbung konnten keine Tuberkel-Erreger nachgewiesen werden.

Die Leber zeigte multiple Nekroseherde. In den Lebersinus fanden sich dicht an den Nekrosen manchmal Fibrinthromben. Eine Bindegewebsvermehrung war nicht vorhanden.

In den Markkapillaren der Nieren fanden sich ganz vereinzelt bei Fibrin-Färbung Fibrin-Thromben. Die Glomerula waren nicht pathologisch verändert.

Das Tier war also nach dem Sektionsbefund an einem großen Lungenabszess erkrankt, mit septischer Streuung, vor allen Dingen in die Leber.

Die einzige Veränderung, die möglicherweise spezifisch auf AMCHA zurückzuführen wäre, stellen die vereinzelt beobachteten Fibrinthromben in den Marksinus der Nieren dar. Es fanden sich dort keine Abszessherde, welche möglicherweise die Fibrinthrombenbildung beeinflußt hatten, das bei den Leberabszessen angenommen werden könnte.

Insgesamt hatte man bei der makroskopischen Betrachtung der Abszessherde und bei den Streuungen den Eindruck, daß das Tier nur eine geringe Abwehrreaktion aufzubringen vermochte. Es wäre demnach denkbar, daß die Abwehrkraft des Körpers bei langzeitiger antifibrinolytischer Therapie negativ beeinflußt werden könnte (s. auch Lit. 6, 54). Das wäre jedoch nur mit einem sehr großen Versuchsmaterial zu beurteilen.

Die Akkumulation von AMCHA in v i v o

Da sich in vivo bei mehrfacher Gabe von AMCHA ergab, daß sich die Wirkungsdauer des Inhibitors erheblich verlängerte sowie auch die Wirkung selber gesteigert wurde, lag der Verdacht nahe, daß es sich hier um einen Akkumulationseffekt handele. Dieser Akkumulationseffekt für AMCHA wurde zwar von SCHLINDWEIN (s. Lit. 48) verneint, sollte aber beim Kaninchen nochmals wegen der obenangeführten Gründe überprüft werden.

Versuchsordnung: Da bei Inhibitoren-Gabe leicht eine Lysis-Inhibition von länger als 24 Stunden erreicht wird, diese Werte jedoch schlecht meßbar sind (grobe Fehler durch Bakterien- wie Pilzbefall), mußte ein anderer Weg begangen werden.

Die Versuchsordnung ging daher von folgender Überlegung aus: Ist eine Akkumulation von AMCHA vorhanden, so muß bei mehreren Gaben von AMCHA, wobei die Menge jedes Mal konstant gehalten wird, sich die Zeit der Lysis-Inhibition verlängern.

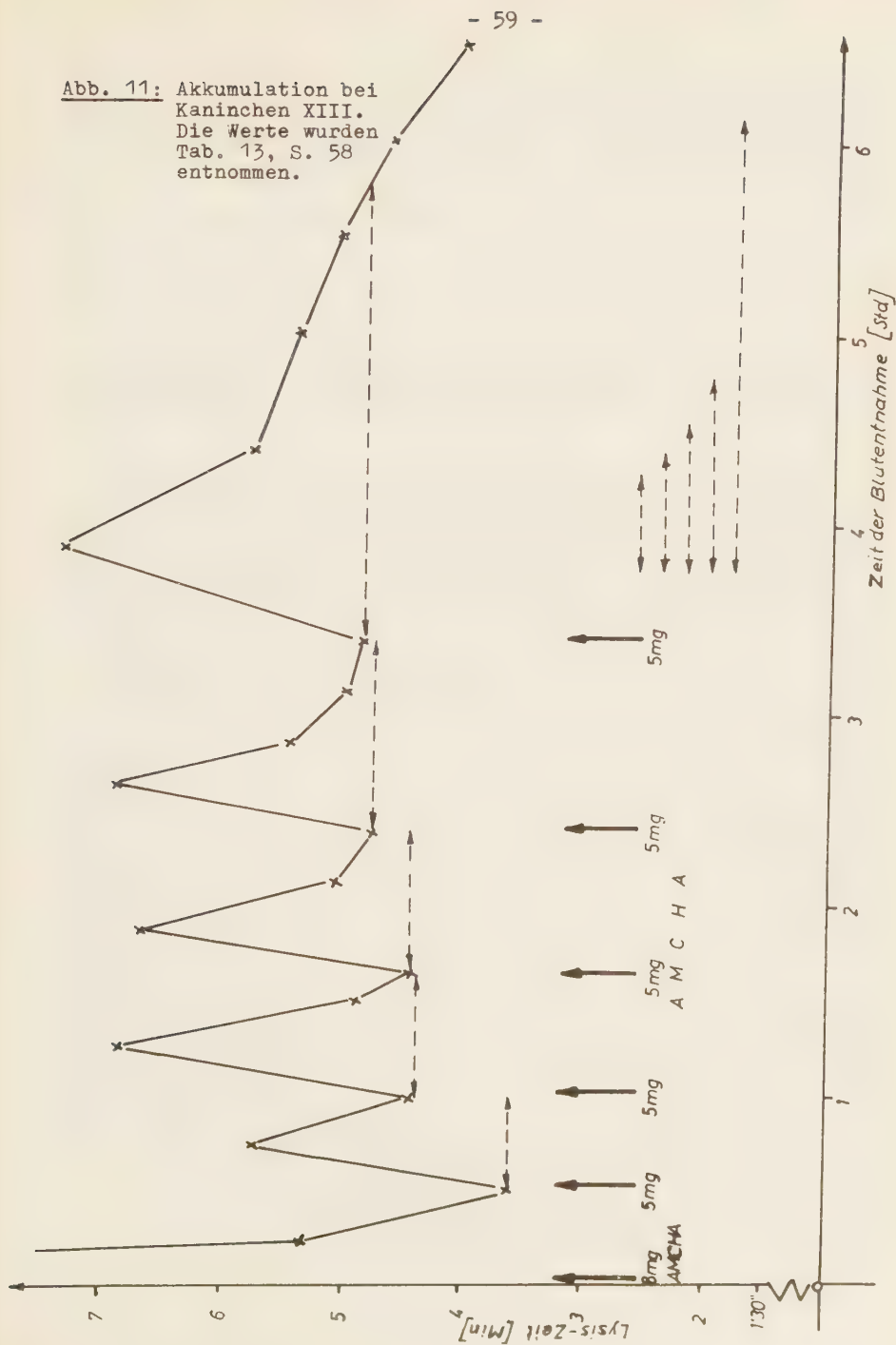
Es werden 8 mg AMCHA/Kg. vorgelegt. Weitere 5 mg/Kg. werden jeweils nachgespritzt, wenn die Lysiszeit unter 5 Minuten absinkt.

Die Bestimmung der Lysis-Inhibition wird mit dem "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test" (s. Seite 13) durchgeführt, da sich mit ihm der Wirkungsabfall von AMCHA am schnellsten nachweisen läßt.

Tabelle 13: Die Akkumulation von AMCHA bei Kaninchen XIII
Gewicht: 5,1 kg

Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit	Zeitpunkt der AMCHA-Injekt.
Leerwert	1'40,2"	
1' nach AMCHA	1 ⁿ 30'52,0"	8 mg AMCHA/Kg.
15' nach AMCHA	5'18,2"	30' später
30' nach AMCHA	3'40,8"	5 mg AMCHA/Kg.
45' nach AMCHA	5'42,8"	30' später
60' nach AMCHA	4'29,0"	5 mg AMCHA/Kg.
75' nach AMCHA	6'54,2"	
90' nach AMCHA	4'55,6"	38' später
98' nach AMCHA	4'26,6"	5 mg AMCHA/Kg.
113' nach AMCHA	6'36,8"	
128' nach AMCHA	5' 4,2"	45' später
143' nach AMCHA	4'46,8"	5 mg AMCHA/Kg.
158' nach AMCHA	6'52,8"	
173' nach AMCHA	5'24,6"	60' später
188' nach AMCHA	5' 0,2"	
203' nach AMCHA	4'52,2"	5 mg AMCHA/Kg.
233' nach AMCHA	7'18,8"	
263' nach AMCHA	5'46,6"	150' später wäre wieder Injektion erforderlich
293' nach AMCHA	5'21,4"	
323' nach AMCHA	5' 6,8"	
353' nach AMCHA	4'41,0"	
383' nach AMCHA	4' 1,4"	

Abb. 11: Akkumulation bei Kaninchen XIII.
Die Werte wurden Tab. 13, S. 58 entnommen.



Trotz Konstanthaltung der AMCHA-Dosen bei 5 mg/Kg. wurde ein Lysiszeit-Abfall immer erst später erreicht, um so öfter eine erneute Injektion erfolgte. Das geht aus der Tabelle 13, besonders deutlich aber aus Abbildung 11 hervor.

Damit ist der Beweis erbracht, daß bei AMCHA in vivo ein Akkumulationseffekt vorhanden ist.

D i e A u s s c h e i d u n g v o n A M C H A

Der Hauptanteil von AMCHA wird über die Nieren ausgeschieden. Hierbei wird die antifibrinolytisch wirksame Gruppe praktisch nicht inaktiviert.

Versuchsanordnung zum Nachweis von AMCHA im Harn:

Zuerst wird der AMCHA-Spiegel im Blut mit dem Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz (s. Seite 13) ermittelt. Dann wird zu dem gleichen Ansatz (das verwendete Plasma stammt hierbei von einer Normalperson) 0,05 ml Urin bzw. Urinverdünnung (mit physiologischer Kochsalzlösung) hinzugesetzt. Die erhaltenen Lysis-Zeiten werden dann in die Streptokinase-Inhibitoren-Kurve (s. Tabelle 3 b, Seite 27) eingesetzt und die Konzentration von AMCHA abgelesen.

Tabelle 14: Nachweis von AMCHA im Urin

Patienten- Plasmaver- dünnung	I	II
unverdünnt	1'39,6"	gr. 24 ^h
1 : 1		4'12,2"
Urinver- dünnung		
unverdünnt = 0,05 ml Harn	1'40,0"	gr. 24 ^h
1 : 1		gr. 24 ^h
1 : 5		gr. 24 ^h
1 : 10		gr. 24 ^h

Hierbei zeigt die Spalte I die Werte vor AMCHA-Applikation und die Spalte II die Werte bei vollständiger Hemmung der Fibrinolyse nach AMCHA-Applikation bei derselben Person.

Es enthält also ein ml Blut (Tabelle 14, Spalte II, Plasma-
wert zu Gesamtblutwert umgerechnet) 6 Gamma AMCHA. Bei der
gleichen Person finden sich zur selben Zeit 300 Gamma AMCHA
im ml Urin.

Das bedeutet, daß die AMCHA-Konzentration im Urin 50-fach
stärker ist als im Blut.

Hieraus läßt sich schließen, daß der AMCHA-Spiegel im Glomerulus-
filtrat gleich dem im Blut vorhandenen ist. Es kommt dann
wahrscheinlich im Zuge der Harnkonzentrierungs-Vorgänge, er-
möglicht durch die geringe Molekular-Größe von AMCHA, zu
einer gewissen Rückdiffusion.

Der Nachweis von AMCHA im Stuhl (von Mensch und Kaninchen):

Ein Gramm Stuhl wurde mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung
aufgeschwemmt. 4 Stunden später wurde die Aufschwemmung 15
Minuten bei 3 500 UPM. zentrifugiert. Der gewonnene Über-
stand wurde wie der Urin (s. o.) weiter verarbeitet:

Tabelle 15: Nachweis von AMCHA im Stuhl

Patienten- Plasmaver- dünnung	I	II	III	IV
unverdünnt	1'39,6"	gr. 24 ^h	1'40,2"	gr. 24 ^h
1 : 1		8'12,2"		8'14,8"
Stuhlver- dünnung				
unverdünnt + 0,05 ml Überstand	1'39,8"	gr. 24 ^h	1'42,0"	5'18,2"
1 : 1		2' 4,2"		

- I : Werte beim Menschen vor AMCHA-Applikation
 II : Werte beim Menschen bei AMCHA-Applikation
 III : Werte beim Kaninchen vor AMCHA-Applikation
 IV : Werte beim Kaninchen bei AMCHA-Applikation

Die Konzentration von AMCHA im Stuhl liegt in beiden Fällen unter der des Blutes. Das ist besonders beim Kaninchen zu erkennen (Tabelle 15, Spalte III und IV). Die AMCHA-Konzentration im Stuhl scheint von dessen Flüssigkeits-Gehalt abzuhängen. AMCHA kann wohl frei in das Darmlumen diffundieren. Bei der Stuhleindickung kann es dann auf Grund seiner freien Diffusion mit dem Wasser wieder "rückresorbiert" werden.

Das erklärt auch, warum die Ausscheidung mit dem Stuhl beim Kaninchen sehr geringfügig ist, da ja bekanntlicherweise die Faeces des Kaninchen sehr flüssigkeitsarm ist.

Wirkung des parenteral verabreichten PAMBA beim Kaninchen

Wie schon bei AmCHA (s. Seite 38) soll auch bei PAMBA die antifibrinolytische Wirkung in vivo am Kaninchen nachgewiesen werden. Dazu wurde PAMBA mehreren Kaninchen in verschiedenen Dosen intravenös appliziert.

Mit diesen Versuchen sollten wiederum die folgenden Fragen geklärt werden, nämlich, ob PAMBA auch in vivo eine nachweisbare antifibrinolytische Wirkung hat. Welche Konzentrationen von PAMBA werden benötigt, um eine Streptokinase-induzierte Hyperfibrinolyse komplett zu hemmen? Dann interessierte natürlich die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Inhibitors und außerdem seine Nebenwirkungen während oder nach seiner Applikation.

Über die Auswahl der Kaninchen und den Gang der Untersuchungen siehe Seite 38 ff.

Das Gewicht der ausgewählten Kaninchen lag zwischen 4,1 und 5,5 Kilogramm. Sie erhielten 10, 15 und 20 mg PAMBA pro Kilogramm jeweils im Doppelversuch.

Die Kaninchen XIV, XVII, XVIII und XIX erhielten, nach Errechnung der Werte des Streptokinase-Resistenz-Test jeweils 10 000 Einheiten Streptokinase injiziert. Bei den Kaninchen XV und XVI reichten 7 500 Einheiten Streptokinase aus, um eine Lysiszeit von 2 Minuten zu erreichen.

Die Nativblutgerinnung lag bei allen 6 Kaninchen im Normbereich.

Eine verstärkte Nativblutgerinnsel-Lysis trat nur bei den Gerinnseln auf, die aus dem Blut, welches 2 Minuten nach der Streptokinase-Applikation gewonnen wurde, entstanden waren.

Tabelle 16: Bestimmung der Fibrinolyse bei intravenöser Injektion von PAMBA bei Kaninchen XIV - XIX. Die Bestimmung wurde mit dem Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz (s. Seite 13) durchgeführt.

Kaninchen	10 mg PAMBA/ Kg.		15 mg PAMBA/Kg.		20 mg PAMBA/ Kg.	
	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX
Zeit der Blutentnahme	4,9 Kg.	4,1 Kg.	5,5 Kg.	4,3 Kg.	5,4 Kg.	4,6 Kg.
leer	1'41,2"	1'41,4"	1'42,0"	1'43,2"	1'42,6"	1'40,8"
2' nach SK	2'13,0"*	2'15,6"*	2'29,2"*	2'19,4"*	2'12,2"*	2'18,8"*
1' nach PAMBA	15'47,6"	15'52,2"	33'44,4"	33'28,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
10' nach PAMBA	9'58,8"	10'42,4"	17'56,8"	18'53,8"	20'20,2"	21'24,8"
30' nach PAMBA	6'25,0"	6'19,4"	10'28,8"	10'40,5"	13'18,8"	13'48,8"
60' nach PAMBA	4'14,2"	4'12,0"	6'10,4"	6' 8,8"	7'10,8"	8'21,4"
120' nach PAMBA	3'32,0"	3'26,6"	4'34,2"	4'23,2"	5' 8,2"	5'28,8"
180' nach PAMBA	2'15,8"	2' 8,0"	2'41,4"	2'38,8"	4' 2,8"	4' 5,6"
240' nach PAMBA	1'41,2"	1'43,8"	2'15,2"	2' 2,6"	3'26,6"	3'38,4"
300' nach PAMBA			1'42,8"	1'45,8"	2'28,4"	2'46,6"
360' nach PAMBA					2' 0,4"	2' 6,2"
420' nach PAMBA					1'43,4"	1'42,2"

* = verlängerte Lysiszeit ergibt sich aus der Verschiebung des Streptokinase - Optimums.

Bei Kaninchen XV trat bei diesem Wert makroskopisch eine Lysis innerhalb von 12 Minuten auf und bei Kaninchen XIX innerhalb von 1 Stunde und 40 Minuten. Bei den anderen Kaninchen konnte eine vollkommene Nativblut-Gerinnsel-Auflösung nicht erzielt werden.

Die Nativblut-Gerinnsel nach PAMBA-Gabe zeichneten sich durch eine besondere Festigkeit aus. Bei den Kaninchen XIV und XV bestand sie bis eine Stunde nach PAMBA-Gabe, bei Kaninchen XVI und XVII bis zu 3 Stunden nachher und bei den Kaninchen XVIII und XIX (= 20 mg PAMBA/Kg.) sogar bis zu 4 Stunden nach der PAMBA-Injektion.

Die thrombelastographischen Untersuchungen ergaben einen ähnlichen TEG- und TEG-Amplitudenverlauf wie schon zuvor bei den gleichen Untersuchungen mit AMCHA (s. Abb. 9, S. 43).

Die oben gestellten Fragen lassen sich durch diese 6 Kaninchenversuche klären. Es hat sich gezeigt, daß durch PAMBA auch in vivo die Fibrinolyse sowie die Streptokinase-induzierte Hyperfibrinolyse gehemmt wird. Die Stärke der Inhibitionswirkung ist linear dosisabhängig.

Die geringste Dosis, die gerade noch eine kurzzeitige, komplette Lysis-Inhibition hervorruft, lag bei 20 mg PAMBA pro Kilogramm. Sie beträgt demnach das Doppelte von der Dosis von AMCHA, die den gleichen Effekt hervorruft. Das war auch nach der in vitro gefundenen AMCHA/PAMBA-Relation zu erwarten.

Wie auch bei AMCHA ist die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Konzentration direkt proportional. Sie beträgt bei der geringsten Dosis, die gerade noch eine komplette Lysis-Inhibition hervorruft (= 20 mg PAMBA/Kg.) praktisch 7 Stunden. Das heißt, daß sie erheblich länger als bei AMCHA ist. Bei AMCHA betrug sie ja nur 4 Stunden unter den gleichen Bedingungen.

Nebenwirkungen wurden bei keinem der Tiere - weder während noch nach der Injektion von PAMBA - bemerkt.

Nach MARKWARDT (s. Lit. 32, 33) sollen 50 bis 100 mg PAMBA, intravenös appliziert, beim Menschen ausreichen, die Fibrinolysevorgänge im menschlichen Organismus zu stoppen. Das entspricht einer Menge von etwa 1 mg PAMBA/Kg. Daher soll diese Dosierung in einem weiteren Kaninchenversuch (Kaninchen XX, 4,5 Kg.) in Anwendung kommen.

Bei dem Kaninchen XX benötigte man nach dem Streptokinase-Resistenz-Test 10 000 Einheiten Streptokinase, um eine Lysis innerhalb von 2 Minuten hervorzurufen.

Tabelle 17: Bestimmung der Fibrinolyse-Inhibition durch 1 mg PAMBA/Kg. bei Kaninchen XX

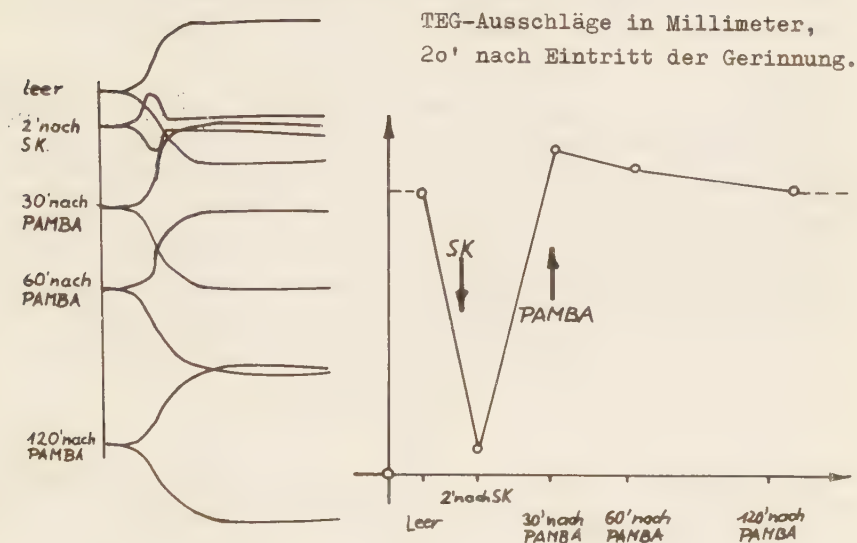
Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit	Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit
Leerwert	1'39,8"	30' nach PAMBA	2'27,6"
2' nach SK	2'20,6" *	60' nach PAMBA	2'12,2"
1' nach PAMBA	3' 4,2"	120' nach PAMBA	1'47,7"
10' nach PAMBA	2'43,0"	180' nach PAMBA	1'41,4"

* = Verschiebung des Streptokinase-Optimums. Daher scheinbar verlängerte Lysis-Zeit (vergl. Abb. 2)

Nativblut-Gerinnung und -Lysis: Die Nativblut-Gerinnung betrug 4'20".

Eine komplette Lysis trat nicht auf. Es war jedoch gut beobachtbar, wie die Streptokinase-bedingte Hyperfibrinolyse sofort nach PAMBA-Gabe durchbrochen war. Diese Gerinnsel waren jedoch praktisch nicht kompakter als das, welches vor Gabe der Streptokinase erhalten wurde.

Abb. 12: TEG von KaninchenXX, 1 mg PAMBA/Kg.



(Die TEG-Kurven sind im Verhältnis 2 : 1 verkleinert; die Amplituden sind unverändert.)

Bei der sehr geringen Dosis von 1 mg PAMBA/Kg. Kaninchen wurde eine stärkere Lysis-Inhibition nicht gefunden. Die Dosis reichte gerade gut aus, um die durch Streptokinase erzielte Hyperfibrinolyse zu stoppen. Will man jedoch darüber hinaus eine stärkere Lysis-Hemmung, respektive eine komplette Unterbindung der Fibrinolysevorgänge beim Kaninchen erreichen, so sind höhere Dosen erforderlich (s. auch Kaninchenversuch XIV - XIX).

Die weiteren Versuche, wie die orale Applikation, extreme Überdosierung und die Dauertherapie, wie sie mit AMCHA durchgeführt wurden, konnten mit PAMBA nicht gemacht werden, da nur eine 1 %ige Lösung von PAMBA vorlag.

Die extreme Überdosierung scheiterte daran, daß dabei wegen der starken Verdünnung von PAMBA zuviel Flüssigkeit hätte appliziert werden müssen (750 bis 2 000 ml pro Kaninchen, um auf mit AMCHA vergleichbare Dosen zu kommen).

Eine Dauertherapie ist beim Kaninchen über längere Zeit nur bei oraler Applikation möglich, da ein wirkungsvoller Spiegel des Inhibitors sonst nur mittels eines Dauertropfs erreicht werden könnte, was beim Kaninchen über mehrere Tage, geschweige dann Wochen, nicht möglich ist.

V e r g l e i c h s - V e r s u c h e m i t d e r e - A C S b e i m K a n i n c h e n

Um die Wirkung der beiden bis jetzt behandelten Fibrinolyse-Inhibitoren mit einem schon in der Klinik verwendeten Inhibitor vergleichen zu können, sollen anschließend einige Parallelversuche mit der e-ACS durchgeführt werden:

Die Versuchsanordnung und -Durchführung ist dieselbe wie die bei der Austestung von AMCHA (s. Seite 38 ff.) und PAMBA (s. Seite 63 ff.).

Das Kaninchen XXI, dessen Gewicht 5,2 Kg. betrug, benötigte 5 000 Einheiten Streptokinase, wie der Streptokinase-Resistenz-Test ergab. Bei Kaninchen XXII, dessen Gewicht 5,3 Kg. betrug, wurden 7 500 Einheiten Streptokinase benötigt.

Tabelle 18: Bestimmung der antifibrinolytischen Wirkung von 20 mg e-ACS/Kg. bei Kaninchen XXI mit dem Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz

Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit	Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit
Leerwert	1'40,4"	30' nach e-ACS	3'15,8"
2' nach SK	2'14,8"	60' nach e-ACS	2'24,4"
1' nach e-ACS	5'58,6"	90' nach e-ACS	1'46,4"
10' nach e-ACS	4'11,6"	105' nach e-ACS	1'40,8"

Tabelle 19: Bestimmung der antifibrinolytischen Wirkung von 75 mg e-ACS/Kg. bei Kaninchen XXII mit dem Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz

Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit	Zeit der Blutentnahme	Lysiszeit
Leerwert	1'40,4"	30' nach e-ACS	4'53,2"
2' nach SK	2' 3,8"	60' nach e-ACS	2'31,4"
1' nach e-ACS	gr. 24 ⁿ	120' nach e-ACS	1'49,6"
10' nach e-ACS	8'15,4"	150' nach e-ACS	1'40,6"

Nativblutgerinnung und -Lysis bei Kaninchen XXI und XXII:

Die Nativblut-Gerinnung lag bei beiden Kaninchen im Normbereich.

Eine komplette Lysis trat bei beiden Kaninchen bei dem Gerinnsel ein, welches aus dem Blut, welches 2 Minuten nach Streptokinase-Applikation abgenommen wurde, gewonnen wurde. Bei Kaninchen XXI betrug die Lysis-Zeit 1 Stunde und 30 Minuten, bei Kaninchen XXII 3 Stunden und 45 Minuten.

Bei Kaninchen XXI wurde zwar die durch Streptokinase hervorgerufene Hyperfibrinolyse durchbrochen, die nach e-ACS-Gabe gewonnenen Gerinnsel waren jedoch nicht fester, als das des Leerwertes.

Bei Kaninchen XXII zeichneten sich die Gerinnsel, die kurz nach e-ACS-Gabe gewonnen wurden, durch eine besondere Festigkeit aus.

Die Thrombelastogramme waren ähnlich denen auf Seite 43 beschrieben.

Aus den beiden Versuchen mit der e-ACS geht hervor, daß eine komplette Lysis-Inhibition erst bei 75 mg e-ACS/Kg. erreicht wird. Außerdem zeigt die e-ACS eine erheblich schnellere Ausscheidung als AMCHA oder PAMBA. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit beträgt bei der Dosis, die gerade noch eine vollständige Lysis-Inhibition hervorruft (75 mg e-ACS/Kg.), knapp zweieinhalb Stunden.

U n t e r s u c h u n g e n a n U r o g r a f i n - T h r o m b e n

Es soll der verschiedenartige Abbau von Thromben in vivo, und zwar unter normalen Bedingungen und unter antifibrinolytischer Dauertherapie geprüft werden.

Daher wurde es erforderlich, intravasal einen Thrombus von bestimmter Länge und Größe zu setzen. Dieses ist möglich, indem man Elektroden in das betreffende Gefäß einführt, oder eine Gerinnung mittels Thrombin herbeiführt (s. Lit. 23, 34, 47, 54).

Bei all den genannten Methoden muß jedoch die Kontrolle manuell oder unter dem Mikroskop durchgeführt werden. Besonders wünschenswert erscheint es daher, eine Möglichkeit zu haben, den Thrombus sichtbar zu machen.

Das läßt sich am elegantesten durch Zugabe von Urografin in den Thrombus erreichen, da er dadurch im Röntgenbild kontrastgebend wird.

Um die Beeinflussung der Gerinnung und -Lysis durch Urografin zu bestimmen, wurden folgende Vorversuche durchgeführt:

- A.) Zusatz von Urografin in steigender Konzentration zum Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz (s. Seite 13) mit Kaninchen-Citrat-Plasma

Tabelle 20: Beeinflussung der Gerinnung und Lysis durch Urografin

<u>Urografinmenge</u>	<u>Gerinnung</u>	<u>Lysis</u>
Leerwert	10,8"	1'40,2"
0,01 ml	14,2" - 22,2"	1'45,8"
0,02 ml	19,8" - 54,6"	12'20,4"
0,03 ml	36,6" - 2'12,8"	gr. 24 ^h

B.) Beeinflussung des Streptokinase-Thrombin-Lysis-Ansatzes durch Urografin. Der Ansatz wurde insofern geändert, daß die 0,1 ml Thrombin hierbei 10 NIH-E Thrombin entsprachen.

Tabelle 21: Beeinflussung der Gerinnung und Lysis durch Urografin

<u>Urografinmenge</u>	<u>Gerinnung</u>	<u>Lysis</u>
Leerwert	3,8"	1'38,6"
0,03 ml	26,8" - 1'24,2"	gr. 24 ^h

(die in Tabelle 20 und 21 angegebenen Doppelwerte sollen angeben, wann das Gerinnsel sich zu bilden beginnt und wann es voll durchgeronnen ist.)

Die Gerinnseldichte und -Festigkeit nahm mit steigender Urografin-Dosis laufend ab.

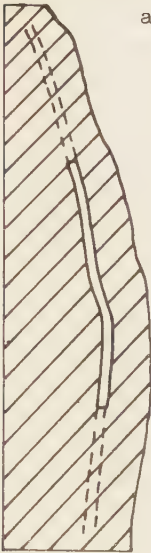
Versuchsanordnung: Zum Setzen der Thrombose wurde die laterale Ohrvene der Kaninchen bestimmt. Der betreffende Teil des Ohres wurde mit einer chirurgischen Darmklemme so abgeklemmt, daß das Venenstück genau 5 cm betrug.

Um sicher zu gehen, daß auch ein Gerinnsel entsteht, wurde 0,3 ml des folgenden Gemisches injiziert:

0,2 ml Kaninchen-Citrat-Plasma
0,2 ml Thrombin (≙ 20 NIH-E)
0,08 ml Urografin

Die Gerinnungszeit dieses Gemisches wurde in vitro ermittelt. Darauf wurde das Gemisch im Thermostaten-Bad bei 37° C solange inkubiert, bis es kurz vor der Gerinnung stand. Dann wurden 0,3 ml des Gemisches innerhalb von 25 Sekunden unter langsamen Zurückziehens der Nadel in die Randvene des vorher abgeklemmten Ohrteils injiziert.

Abb. 13: Der intravitale Urografin-Thrombus-Abbau an Kaninchenohren anhand von Röntgen-Bildern.



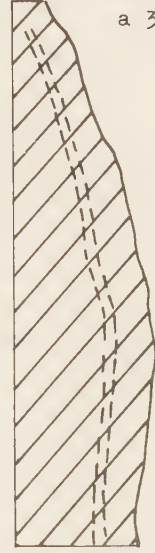
a 1

25 Min. nach
Setzen des
Thrombus



a 2

48 Std. nach
Setzen des
Thrombus



a 3

6 Tage nach
Setzen des
Thrombus



b 1

25 Min. nach
Setzen des
Thrombus



b 2

48 Std. nach
Setzen des
Thrombus



b 3

6 Tage nach
Setzen des
Thrombus

25 Minuten später wurden die Ohren geröntgt, 5 Minuten danach die Klemmen entfernt.

Die Thromben wurden

- a) bei einem Leerversuch (Kaninchen XXIII) und
- b) bei einem Kaninchen (Kaninchen XXIV) appliziert, das schon 3 Monate lang täglich 100 mg AMCHA/Kg. oral erhielt.

Ergebnisse: Bei beiden Kaninchen konnten die Urografen-Thromben sowohl röntgenologisch (s. Abbildung 13 a 1 und b 1, Seite 73) als auch palpatorisch als 5 cm lange Thromben nachgewiesen werden. Nebenreaktionen allgemeiner Art als Folge der intravasalen Gabe von Urografen sowie von Thrombin ergaben sich bei keinem der beiden Kaninchen.

Der Befund wurde 48 Stunden nach intravitaler, intravasaler Thrombussetzung kontrolliert (s. Abb. 13 a 2 und b 2). Die Länge des vorhandenen Urografen-Thrombus betrug bei Kaninchen XXIII, dem Leerversuch, nurmehr 2,7 cm. Bei Kaninchen XXIV, dem Kaninchen mit AMCHA-Dauertherapie war praktisch noch der gesamte Thrombus vorhanden. Der palpatorische Befund stimmte mit dem röntgenologischen Befund überein.

Die Überprüfung am 6. Tag nach Setzen der artifiziellen Thrombose ergab folgendes (s. Abb. 13 a 3 und b 3): das thrombosierte Gefäß von Kaninchen XXIII, dem Leerversuch war wieder voll durchgängig. Die Rest-Thrombuslänge bei Kaninchen XXIV (AMCHA-Dauertherapie) betrug noch 1,7 cm.

Daraus ergibt sich, daß ein Urografin-Thrombus beim Kaninchen 6 Tage nach der Entstehung wieder völlig abgebaut ist und das Gefäß wieder vollständig durchgängig ist.

Das war bei Kaninchen XXIV, das täglich 100 mg AMCHA pro Kg. erhielt, nicht der Fall. Hier waren am 6. Tag noch 1,7 cm, gleich 34 %, des Gerinnsels vorhanden.

Das bedeutet, daß bei AMCHA-Therapie ein Gerinnsel intravasal auch abgebaut wird, daß aber dieser Prozess erheblich verzögert abläuft. Diese Verzögerung kann aber, wenn der fibrinolytische Abbau zu lange dauert, zur Folge haben, daß der Thrombus carnifiziert wird, und somit eine restitutio ad integrum nicht mehr erfolgen kann.

Versuche mit Proteolyse-Inhibitoren
an bebrüteten Hühnereiern

Bekanntlich (s. Lit. 48, 54 u. a.) haben die Stoffe AMCHA sowie PAMBA nicht nur eine fibrinolyse-hemmende Wirkung sondern vielmehr eine inhibitorische Wirkung auf die Proteolyse im Allgemeinen.

Ausgehend von der Tatsache, daß alles Eiweiß, welches zum Aufbau der körpereigenen Substanz eines Hühnchens im Ei in Form von Proteinen und Proteiden vorliegt, diese aber zum Umbau in körpereigene Substanz in Aminosäuren gespalten werden müssen, bot sich gerade das Hühnerei für diese Versuche an.

Außerdem sei der im Eiklar vorliegende Ovomucoid-Inhibitor erwähnt, der wohl seinerseits auf den obenerwähnten Vorgang Einfluß nimmt (s. Lit. 62).

Zur kurzen Rekapitulation der Entwicklung des Hühnchens im Ei (s. Lit. 25) sei folgendes erwähnt: Schon am 2. Tag werden Blutinseln sichtbar. Am Morgen des 3. Tages ist das Herz stecknadelkopfgroß. Am 4. Tag werden die Urwirbel sichtbar, das Mittelhirnbläschen ist stark ausgeprägt, die Augenanlage ist sichtbar und die Extremitäten sind schaufelförmig zu erkennen.

Am 6. Tag beginnt der Embryo sich deutlich zu bewegen. Am 9. Tag werden die Federkeime sichtbar, am 12. Tag bedecken die Federchen schon den ganzen Körper.

Am 15. Tag gleicht der Embryo bereits weitgehend dem schlupfreifen Kücken. Am 20. Tag, also einen Tag vor dem endgültigen Schlupf, wird der Dottersack in die Bauchhöhle verlagert.

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß bis zum 10. Tag hauptsächlich die Organogenese und damit die Kernbildung im Vordergrund steht, während ab 11. Tage der Haupt-Eiweißeinbau (97 % der gesamten Körpereiweiß-Substanz) beginnt.

Versuchsdurchführung: Die Eier wurden bei einer Brutraumtemperatur von 38°C gehalten. Dabei wurde für eine relative Luftfeuchtigkeit von 55 % gesorgt, die dann 3 Tage vor dem Schlupf auf 90 % gesteigert wurde. Außerdem wurden die Eier vom 4. Tag ab täglich zweimal um die Längsachse gedreht, wodurch das gleichmäßige Herumwachsen der Allantois erfahrungsgemäß erzielt wird. Ab 18. Tag wurden die Eier zum Schlupf ruhig gestellt.

Am 4. Tag wurden die Eier unter sterilen Kautelen beimpft. Nach dem Einzeichnen der Luftblase wurde diese an 2 Stellen mit einem Zahnbohrer eröffnet. In das eine Loch wurden 0,1 ml der unten angegebenen Lösung injiziert, das andere Loch war zum Druckausgleich vorhanden. Nach der Beimpfung wurden die Löcher wieder verschlossen.

Von nun an wurden die Eier täglich mit einer speziellen Eilampe untersucht und beurteilt. Das Absterben der Embryonen zeigte sich am baldigen Verschwinden der Gefäßzeichnung (4 - 6 Stunden postmortal), später an der nicht mehr selbständigen Motilität der Embryonen. Abgestorbene Eier wurden baldmöglichst eröffnet und seziert.

Die 60 Eier wurden nun in drei Gruppen von jeweils 20 Eiern unterteilt. Die Gruppe A erhielt 0,1 ml steriler, physiologischer Kochsalzlösung, die Gruppe B 0,1 ml AMCHA ($\approx$ 3 mg AMCHA) und die Gruppe C 0,1 ml PAMBA, welches 1 mg PAMBA entsprach.

Am Tage der Beimpfung stellte sich heraus, daß bei der Gruppe A drei, bei den anderen beiden Gruppen jeweils ein Ei nicht befruchtet waren.

Gruppe A, Leerversuch:

Vier Eier starben im Verlaufe der Entwicklung ab, und zwar eins am 6., eins am 8., eins am 10. und eins am 11. Tage. Mißbildungen wurden bei ihnen nicht beobachtet.

11 Kücken schlüpften termingerecht. Ein Kücken starb kurz nach dem Schlupf. Die restlichen 2 Eier waren teilweise eröffnet. Am 22. Tag wurden sie manuell ganz geöffnet. Beide Kücken lebten, waren aber mißgebildet und zeigten spastische Lähmungserscheinungen (s. Abb. 14, Seite 79). Der rechte Flügel war mit 4,8 cm (links 5 cm) leicht verkürzt. Das rechte Fußgelenk war versteift und hatte einen Umfang von 2,5 cm im Gegensatz zu dem gesunden von 1,9 cm Umfang. Das gleiche Bild bot das zweite mißgebildete Kücken.

Bei dem gleich nach dem Schlupf gestorbenen Kücken war der Enddarm nicht durchgängig. Der Darm war schleimig-blasig aufgetrieben.

Das durchschnittliche Gewicht der Kücken betrug 37,7 Gramm.

Gruppe B, 3 mg AMCHA/Ei:

Zehn Embryonen starben im Verlaufe der Entwicklung ab, davon zwei am 5., zwei am 6., zwei am 7., eins am 8., eins am 10. und eins am 11. Tage.

Bei zwei Embryonen fehlten jegliche Extremitätenanlagen. Bei den anderen waren makroskopisch Mißbildungen nicht erkennbar.

6 Kücken schlüpften termingerecht. Am 22. Tag wurden die restlichen 3 Eier ganz eröffnet. Alle drei waren während des Schlupfes abgestorben. Auch sie zeigten wieder die schon beim "Leerversuch" geschilderten charakteristischen Extremitätenveränderungen. Eins der Kücken zeigte sogar Mißbildungen an beiden Fußgelenken (s. Abb. 15, Seite 79).

Bei der Eröffnung der Gelenke zeigte sich wieder ein sulziger, rotbrauner Erguß.

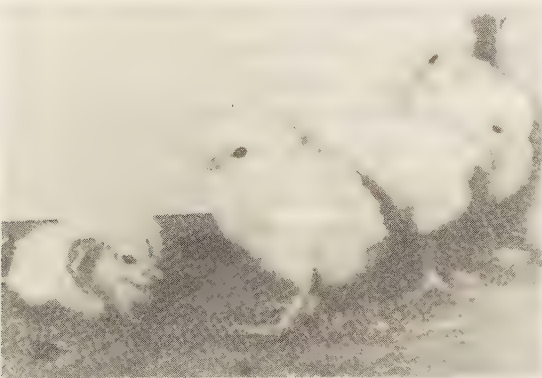
Das durchschnittliche Gewicht der Kücken lag bei 36 Gramm.

Abbildung 14:



Typische Haltung der beiden erwähnten Kücken mit einer spastischen Lähmung der unteren Extremität rechts. Gruppe A, Leerversuch (siehe Text Seite 78).

Abbildung 15:



Gruppe B, 3 mg AMCHA/Ei. Während bei den anderen auf dem Photo zu sehenden Kücken eine normale Entwicklung vorliegt, zeigt das Kücken links im Bild eine deutliche Mißbildung beider unteren Extremitäten.

Gruppe C, 1 mg PAMBA/Ei:

Bei dieser Gruppe starben im Laufe der Entwicklung 11 Embryonen ab. Die Absterbedaten gliedern sich folgendermaßen auf: eins am 5., eins am 6., eins am 10., fünf am 11. und zwei am 12. Tage.

Makroskopisch ließen 2 Embryonen Extremitäten-Aplasien erkennen, drei waren hydropisch.

Von den restlichen 8 schlüpften 7 termingerecht. Eins wurde am 22. Tag eröffnet und stellte sich als Abgestorben heraus.

Auch bei dieser Gruppe waren wieder bei einem Kücken Mißbildungen und eine spastische Parese wie beim "Leerversuch" vorhanden.

Das durchschnittliche Gewicht lag bei dieser Gruppe bei 39,1 Gramm.

Als Erstes fällt das recht unterschiedliche Absterben der Embryonen auf. Nimmt man als erste Gruppe die der Leerversuche (Gruppe A), so war während der Entwicklung ein Ausfall von 24 % des Brutmaterials zu verzeichnen. Rechnet man die Mißbildungen noch dazu, so kommt man auf einen Ausfall von 36 %.

Dieses Ergebnis liegt aber noch im Normalbereich, der in dieser Jahreszeit (Winter) von Züchtern mit 40 % angegeben wird.

Eklatant dagegen sind die Ergebnisse von Gruppe B und C. So war bei der Gruppe B (3 mg AMCHA/Ei) ein Ausfall von 69 %, bei der Gruppe C (1 mg PAMBA/Ei) sogar ein Ausfall von 74,3 % zu verzeichnen.

Da die Mißbildungsrate in allen drei Gruppen sich etwa die Waage hält, muß sie unbeurteilt bleiben.

Die Gewichts-differenz der einzelnen Gruppen ist nicht sehr auffällig. Es bestände die Möglichkeit, daß das geringe Gewicht der AMCHA-Gruppe auf eine geringgradige Hemmung des Eiweißeinbaues zurückzuführen wäre. Die erhöhten Gewichte der PAMBA-Gruppe wären durch eine erhöhte Wassereinlagerung zu erklären, da die abgestorbenen Embryonen dieser Gruppe alle hydropisch erschienen.

Die hohe Absterbe-Quote bei der Gruppe B und C könnte auf folgende Ursachen zurückzuführen sein: die beiden Stoffe AMCHA und PAMBA könnten die Membranpermeabilität der Eihaut verändert haben. Makroskopisch war jedoch nur bei einem Ei eine gewisse Membran-Veränderung sichtbar.

Außerdem ist eine rein toxische Wirkung der Medikamente, besonders bei AMCHA (s. u.), nicht auszuschließen. Bei PAMBA ist das jedoch recht unwahrscheinlich, da die Embryonen erst relativ spät abstarben.

Aus dem zeitlich sehr verschiedenen Absterben der Embryonen ließen sich folgende Schlüsse ziehen: bei den mit AMCHA beimpften Eiern wäre eine rein toxische Wirkung denkbar (s. o.). Eine andere Möglichkeit wäre, daß die beiden Stoffe AMCHA und PAMBA erst bei der Entstehung gewisser Fermentsysteme toxikologisch wirksam werden. Die verschiedenen Mortalitäts-gipfel sowie die differente Struktur der beiden Stoffe ließen an zwei verschiedene Fermentsysteme denken.

Die Möglichkeit der Toxizität von Abbaustoffen der Medikamente ist praktisch ausgeschlossen, da die Substanzen auch noch nach dem Schlupf als voll wirksam nachgewiesen werden konnten (s. u.).

Nicht ausgeschlossen werden konnte die Möglichkeit, daß es sich bei der Wirkung von AMCHA nicht nur um eine rein toxische, sondern vielleicht auch um eine gewisse cytostatische Wirkung handelte. Der Höhepunkt der Absterbequote fiel ja in die Zeit der Hauptorgano- und Kerngenese. Dieser Höhepunkt fiel bei PAMBA mit dem Beginn des Haupt-Eiweißeinbaues beim Hühner-embryo zusammen.

Nachweis der inhibitorischen Wirkung von AMCHA und PAMBA in mit diesen Stoffen beimpften Kücken

Hierzu wurden 3 Kücken verwandt, die kurz nach dem Schlupf verstarben. Das eine Kücken war am 4. Tag seiner Embryonalzeit mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung beimpft worden, die anderen beiden mit AMCHA bzw. PAMBA.

Jeweils ein Gramm Gewebe wurde mit Seesand zermörsert und aufgeschlossen und dann mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung übergossen. Dieser Primärextrakt wurde dann unter öfterem Umrühren bei Kühlschranktemperatur für 24 Stunden gehalten. Dann wurde er 15 Minuten scharf zentrifugiert (3 400 UPM) und dann weiterverwendet.

Die erhaltenen Substrate wurden im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" (s. Seite 13) auf ihre fibrinolysehemmende Wirkung hin überprüft:

Tabelle 22: Nachweis von AMCHA im Gewebe von mit AMCHA beimpften Kücken

Kücken	10 mg Gewebe	5 mg Gewebe	1 mg Gewebe	0,5 mg Gewebe	0 mg Gewebe
leer	1'41,2"	1'40,8"	1'40,2"	1'40,6"	1'40,4"
AMCHA	11'58,2"	6' 1,2"	2' 5,8"	1'42,2"	1'40,4"

(Die erste Zahlenreihe stammt von dem mit physiologischer Kochsalzlösung beimpften, die zweite von dem mit AMCHA beimpften Kücken.)

Die Tabelle 22 (s. Seite 82) zeigt deutlich, daß die Wirkung von AMCHA noch vorhanden ist. Bezieht man die erhaltenen Werte auf die "Streptokinase-AMCHA-Lysis-Kurve" (Tabelle 3, b, Seite 27), so ergibt sich, daß die volle Wirkung des dem Embryo applizierten AMCHA's noch vorhanden war.

Für PAMBA wurde das gleiche Ergebnis gefunden.

Die geschlüpften Kücken wurden anschließend noch weitere 3 Monate beobachtet. Aber auch in dieser Folgezeit wurden keine weiteren Spätwirkungen von AMCHA oder PAMBA bemerkt. Die Entwicklung aller drei Gruppen und auch ihr Wachstum waren gleich.

FIBRINOLYSE - VERSUCHE

=====

MIT STIER - ORGANEN

=====

Wie eingangs schon berichtet wurde (s. Seite 4), wurden in den letzten Jahren mehrere Inhibitoren-Systeme in verschiedenen Organen isoliert. Kürzlich fanden WERLE und Mitarbeiter (s. Lit. 62) einen weiteren Protease-Inhibitor, der organ- und geschlechtsspezifisch ist. Er findet sich in den Vesiculardrüsen und im Sperma der Säugetiere und des Mannes.

In den folgenden Versuchen soll dieser neue Inhibitor auf seine Beeinflussung der Gerinnung und Fibrinolyse hin untersucht werden. Gleichzeitig sollen Untersuchungen mit Harn- und Gallenblasen durchgeführt werden, um daraus zu erkennen, ob es sich bei dem obengenannten Inhibitor um einen allgemein "blasenspezifischen" Inhibitor handelt.

Die Untersuchungen sollen an Stierorganen durchgeführt werden.

Die jeweiligen Organe wurden sofort nach der Schlachtung den Stieren entnommen und gleich darnach im Labor weiterverarbeitet. Es handelte sich um folgende Organe: 2 Stier-Samenblasen, eine Stier-Gallenblase und eine Stier-Harnblase.

Diese Organe wurden folgendermaßen verarbeitet:

- a.) Die Harn- und Gallenblase wurden eröffnet. Kleinste Teile von der Innenhaut wurden herausgeschnitten. Die Gesamtmenge der Harn- bzw. Gallenblasenteilchen wog jeweils ca. 2 Gramm. Diese Teilchen wurden mit Seesand im Mörser aufgeschlossen. Daraufhin wurde das Gemisch mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung übergossen

und unter mehrfachem Umrühren bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt. Nachdem es dann 15 Minuten bei einer Umdrehungszahl von 3 800 UPM abzentrifugiert worden war, wurde es der weiteren Verarbeitung zugeführt.

- b.) Nach Eröffnung der Samenblase wurde zuerst die in ihr enthaltene Flüssigkeit gewonnen. Es war aber nicht zu vermeiden, daß geringe Mengen an Parenchymsaft zu der Flüssigkeit kamen.

Da die Samenblase nur ein geringes Lumen besitzt (ca. 1,5 mm Ø), bestand der größte Teil des aus ihr gewonnenen Materials aus Samenblasenparenchym. Auch war es nicht zu verhindern, daß eine geringe Menge an Samenblasen-Inhalt die excidierten Stückchen verunreinigten. Die Samenblasenstückchen wurden wie unter a.) weiterverarbeitet.

Vor Beginn der Versuche wurde noch jeweils ein Teil der zu untersuchenden Flüssigkeiten mit einer Diaethylbarbitursäure-Pufferlösung auf einen pH von 7,3 eingestellt.

I.) Bestimmung des Leerwertes des verwendeten Plasmas im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" (s. Seite 13)

a.) <u>ohne Puffer:</u>	Gerinnung	34,6"
	Lysis	1'42,2"
b.) <u>mit Puffer:</u>	Gerinnung	34,8"
	Lysis	1'41,8"

II.) Bestimmung des Gallenblasen-Extraktes im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz"

Gerinnung	34,2"
Lysis	1'43,8"

III.) Bestimmung des Harnblasen-Extraktes im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz"

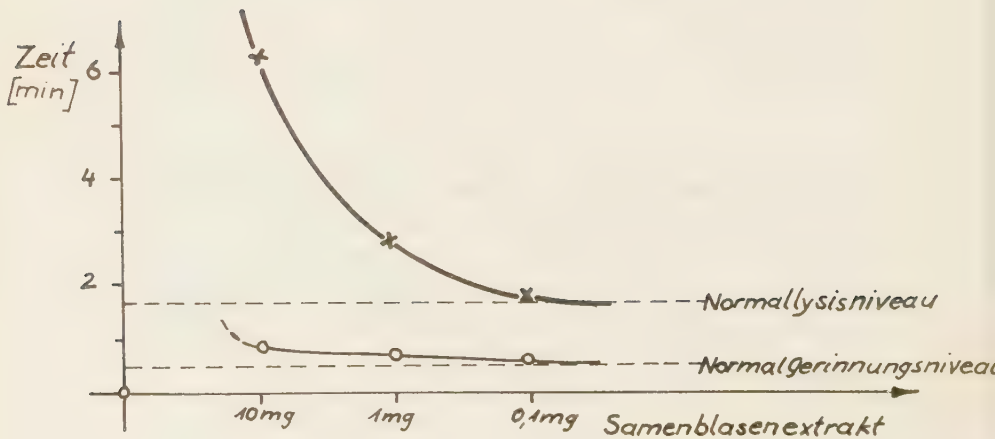
Gerinnung 35,0"
Lysis 1'46,0"

IV.) Bestimmung des Stier-Samenblasenextraktes

a.) im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz":

	leer	0,1 mg	1 mg	10 mg
Gerinnung	34,6"	34,8"	36,2"	55,4"
Lysis	1'42,0"	1'43,8"	2'47,0"	6'12,0"

Abb. 16: Hemmung der Gerinnung und der Fibrinolyse durch Stier-Samenblasen-Extrakt



b.) Thrombinzeit

	leer	0,1 mg	1 mg	10 mg
Gerinnung	15,9"	16,2"	17,4"	17,8"

Unter Zusatz von Protaminsulfat verkürzte sich die Thrombinzeit auf 9,8 Sekunden.

c.) Prothrombinzeit unter Zusatz von Stier-Samenblasen-extrakt

	leer	0,1 mg	1 mg	10 mg
Gerinnung	14,4"	16,0"	17,8"	20,1"

V.) Bestimmung der Stier-Samenflüssigkeit

a) Bestimmung der Gerinnung und Fibrinolyse im "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz"

Siehe Tabelle 23, Seite 88.

Abb. 17: Hemmung der Gerinnung und Fibrinolyse durch Stier-Samenblasenflüssigkeit

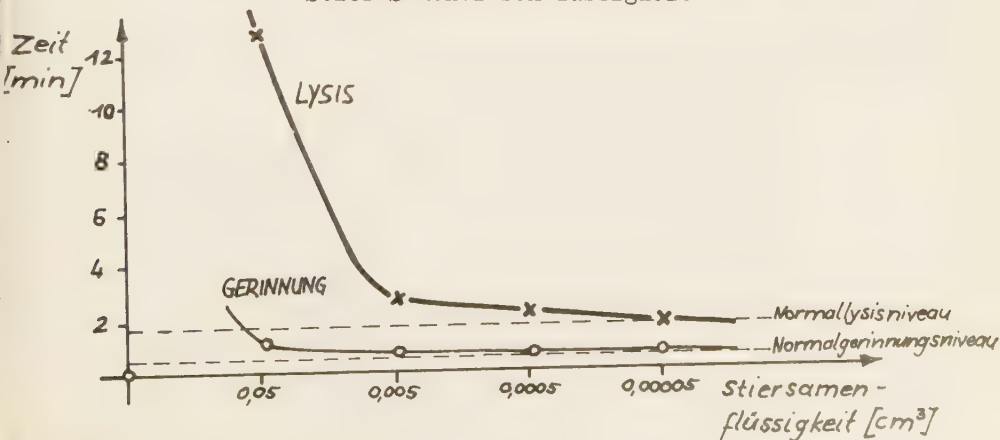
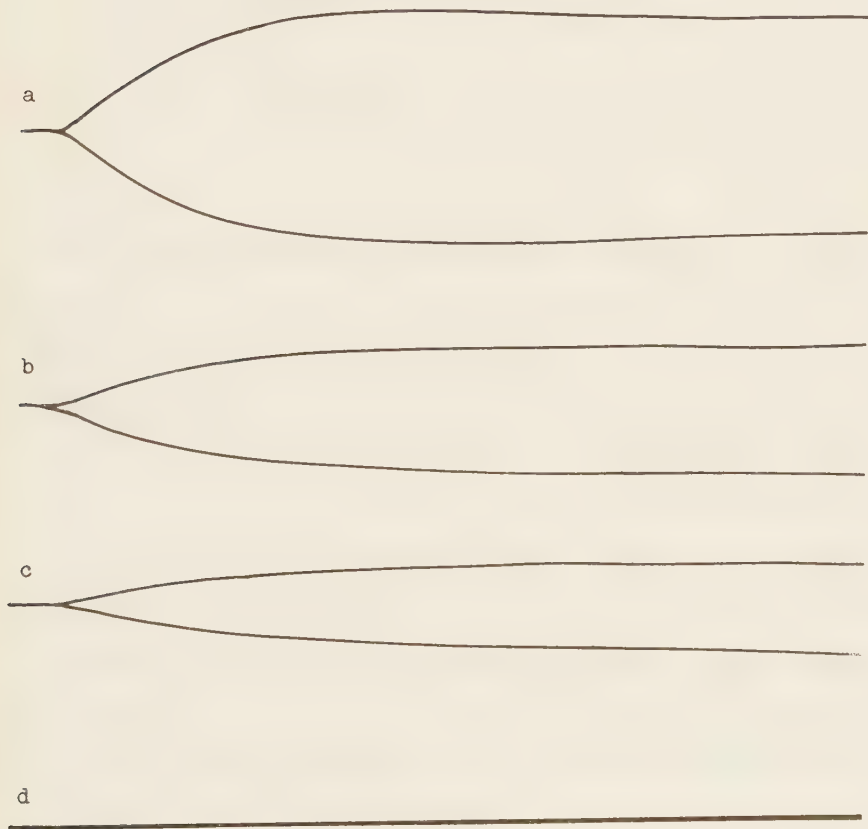


Tabelle 23: Beeinflussung der Gerinnung und Fibrinolyse
 ===== durch Stiersamenblasenflüssigkeit

Inhibitor- konzentrat	ohne Puffer		mit Puffer		ohne Puffer		mit Puffer	
	ohne Inhibitor	ohne Inhibitor	ohne Inhibitor	ohne Inhibitor	mit Inhibitor	mit Inhibitor	mit Inhibitor	mit Inhibitor
	Ger.	Lysis	Ger.	Lysis	Ger.	Lysis	Ger.	Lysis
Leerwert	34,6"	1'43,2"	34,8"	1'42,8"				
0,0005 ml					36,0"	1'49,9"	35,6"	1'50,4"
0,0005 ml					42,8"	3'28,2"	40,2"	3'22,8"
0,005 ml					48,4"	6' 8,0"	45,8"	5'59,4"
0,05 ml					57,0"	12'52,4"	54,2"	11'25,4"
0 5 ml					keine gerinn.	Ø	keine gerinn.	Ø

Abb. 18: Thrombelastogramme bei Zusatz verschiedener Konzentrationen von Stier-Samenflüssigkeit zu Citratblut



- a = TEG ohne Zusatz von Stiersamenblasenflüssigkeit
b = TEG bei Zusatz von 0,05 ml Samenblasenflüssigkeit,
1 : 10 000 verdünnt
c = TEG bei Zusatz von 0,05 ml Samenblasenflüssigkeit,
1 : 100 verdünnt
d = TEG bei Zusatz von 0,05 ml Samenblasenflüssigkeit,
unverdünnt

Außerdem wurde die Flüssigkeit (Verdünnung 1 : 10) 3 Minuten gekocht, um die Thermolabilität zu prüfen.

	ungekocht	gekocht
Gerinnung	57,0"	49,8"
Lysis	12'52,4"	9'54,2"

b.) Nativblut-Gerinnung (Lee-White) mit Human-Nativblut:

	leer	0,00005	0,0005	0,005	0,05	0,5
Ger.	3'56,2"	3'32,2"(?)	4' 4,4"	4'18,8"	5' 4,6"	keine Gerinn.
Lysis	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	Ø

Ansatz: 0,3 ml Inhibitor (variabel) oder phys. NaCl
2,0 ml Human-Nativblut

c.) Nativ-Blutgerinnung (Lee-White) mit Kaninchen-Nativblut:

	leer	0,00005	0,0005	0,005	0,05	0,5
Ger.	3'38,2"	4'17,8"	5'30,0"	6'10,4"	6'51,8"	keine Gerinnung
Lysis	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	Ø

Ansatz: wie bei b.), nur Kaninchen-Nativblut

d.) "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" mit Kaninchen-Citrat-Plasma

	leer	0,00005	0,0005	0,005	0,05	0,5
Gerinnung	18,7"	20,2"	29,4"	34,8"	48,4"	keine Ger.
Lysis	1'42,4"	1'56,6"	2'27,6"	2'58,8"	14'16,8	Ø

Ansatz: siehe Seite 13

e.) Bestimmung der Prothrombin-Zeit

Ansatz: 0,1 ml Thrombokinas

0,1 ml CaCl_2 1/40 molar

0,1 ml Citratplasma und verschiedene Konzentrationen
an Inhibitor (0,3 ml Inhibitor ad 2 ml Citrat-
Blut)

	leer	0,00005	0,0005	0,005	0,05	0,5
Gerinn.	17,2"	17,5"	17,5"	19,5"	21,0"	gr. 90"

Auch bei Zusatz von Protamin-Sulfat war keine wesentliche Änderung der Prothrombinzeit zu erfahren.

f.) Thrombinzeit-Bestimmung

Ansatz: 0,05 ml Inhibitor (Variabel)

0,2 ml Thrombin

0,2 ml Citrat-Plasma

(0,005 ml Protamin-Sulfat)

	leer	0,00005	0,0005	0,005	0,05	0,5
Gerinnung. ohne Prot.	16,6"	17,2"	18,2"	18,4"	18,6"	18,8"
Gerinnung. mit Prot.		9,4"	9,6"	9,8"		

Aus den vorhergehenden Versuchen geht eindeutig hervor, daß sowohl ein gerinnungshemmender als auch lysishemmender Stoff bei IV und V, also im Samenblasen-Parenchym als auch in der Samenblasen-Flüssigkeit vorhanden war. Wo der oder die Stoffe genauer lokalisiert sind, kann nach diesen Untersuchungen nicht genau festgelegt werden. Es wäre denkbar, daß dieser oder diese Stoffe von der vesicula seminalis gebildet werden und dann in das Lumen der Samenblase abgegeben werden. Zumindest liegen sie in der Samenblase konzentrierter vor.

Wie die Versuche II und III (s. Seite 85 und 86) zeigen, handelt es sich bei den Stoffen mit Sicherheit nicht um allgemein blaseneigene Inhibitor-Substanzen, da bei diesen beiden Versuchen (Gallen- und Harnblasen-Extrakt) eine Abweichung vom Normalwert praktisch nicht gegeben ist. Gleichzeitig läßt sich damit ausschließen, daß es sich um Substanzen handelt, die allgemein gewebeigen und ubiquitär sind.

Der Thermolabilitätstest zeigt (s. Seite 89), daß die Stoffe beim Erhitzen an Aktivität verlieren. Da jedoch ein 3 Minuten langes Kochen nicht ausgereicht hat, die Wirkung auf die Gerinnung sowie auf die Lysis zu unterbinden, ist wahrscheinlich, daß es sich nicht um ein Eiweiß handelt. Es wäre aber anzunehmen, daß vielleicht ein Teil an Eiweiß gebunden ist und somit bei der Hitze-Eiweißdenaturierung endgültig an dieses gebunden bleibt.

Die gerinnungs-beeinflussende Wirkung des Stoffes scheint in die Aktivierung des Thrombins aus Prothrombin einzugreifen. Das erklärt, warum die Thrombinzeit durch den Inhibitor im Gegensatz zu der Prothrombinzeit praktisch kaum beeinflusst wird.

Der Effekt des Gerinnungshemmstoffes ist auf α -Heparin nicht zurückzuführen, da sich die Ergebnisse unter Zusatz von Protamin-Sulfat nicht wesentlich veränderten.

Nach WERLE und Mitarbeiter (s. Lit. 62) scheint es sich bei dem Samenblasen-Inhibitor um den schon längere Zeit bekannten Rinder- oder Kallikrein-Inhibitor, der als Trasylol[®] auf dem Markt ist, zu handeln. Auch ließe sich damit der gerinnungshemmende Effekt möglicherweise erklären, da schon seit Jahren die gerinnungsbeeinflussende Wirkung des Kallikreininhibitors bekannt ist (s. Lit. 36).

Sicherlich handelt es sich bei dem Samenblasen-Inhibitor nicht nur um eine besondere Anreicherung des Kallikrein-Inhibitors in der Samenblase. Vielmehr ist sicher (s. Lit. 62), daß daneben noch ein anderer, geschlechtsspezifischer Inhibitor vorhanden ist. Das erscheint schon daraus hervorzugehen, daß der Samenblaseninhibitor auch beim Menschen vorhanden ist, bei dieser Species jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit in keinem Organ der Kallikreininhibitor gebildet wird.

Über die physiologische Bedeutung des Samenblasen-Inhibitor-systems ist zur Zeit noch nichts bekannt. Sicher steigt der Inhibitorenspiegel unter Testosterongabe erheblich an, während er bei Kastration signifikant abfällt (s. Lit. 62). Möglicherweise spielt er eine Rolle in Bezug auf die Fertilität. So wäre einerseits denkbar, daß stärkere Blutungen in die Samenblase verhindert werden, die zu einer Verklebung des an sich schon geringen Lumens der Samenblase führen könnten. Andererseits wäre es möglich, da der Inhibitor auch in der Samenblasenflüssigkeit vorhanden ist (s. Seite 87, Absatz V), daß der Inhibitor aktiv in das Blasenlumen sezerniert wird und möglicherweise bei der Wanderung der Spermien in utero oder bei der Befruchtung des Eies eine Rolle spielt.

K A S U I S T I K

=====

Alle Patienten, die mit AMCHA oder PAMBA behandelt wurden, hatten als Hauptsymptom starke, schwer stillbare Blutungen zu verzeichnen.

Zur Therapie wurden verwendet:

1.) AMCHA

- a) Tabletten mit 0,5 g/Tablette (KABI 1411, Lot No. DfAP 43)
- b) Tabletten mit 0,5 g/Tablette (BAYER-LEVERKUSEN)
- c) Kapseln mit 0,25 g/Kapsel (BAYER-LEVERKUSEN)
- d) Lösungen für intravenöse Injektionen
Bay-3517, 5 ml 10 %iger Lösung (BAYER-LEVERKUSEN)
KABI 1411, 10 ml 10 %iger Lösung (KABI-WERKE,
Schweden)

2.) PAMBA

5 ml 1 %iger Lösung zur intravenösen Injektion (VEB
ARZNEIMITTELWERK DRESDEN)

Die jeweilige Applikationsform wurde bei jedem Patienten gesondert angegeben.

Dosierung:

Für AMCHA betrug die Dosis normalerweise 3 g/die. Wurde das Medikament intravenös appliziert, so erhielt der Patient morgens, mittags und abends jeweils eine Injektion von 10 ml der Lösung.

Bei oraler Applikation erhielten die Patienten um 6, 9, 12, 15, 18 und 21 Uhr jeweils eine Tablette à 0,5 Gramm

oder jeweils 2 Kapseln à 0,25 Gramm. Bei der Reduzierung der täglichen Dosis wurde darauf geachtet, daß die Applikation in gleichmäßigen Abständen über den Tag verteilt lag, um so einen möglichst gleichbleibenden Spiegel des Medikamentes zu gewährleisten.

Die Dosierung von PAMBA betrug normalerweise 20 bis 30 ml der 1 %igen Lösung pro die. Die tägliche Dosis wurde auf 2 bis 3 Injektionen von je 10 ml verteilt.

Die mit den Antifibrinolytica behandelten Patienten lassen sich auf Grund der verschiedenen Krankheitsbilder, die zu den schwer stillbaren Blutungen und damit zur Behandlung geführt haben, in mehrere Gruppen unterteilen. Dabei läßt sich jedoch nicht vermeiden, daß sich einige Fälle in den verschiedenen Gruppen überschneiden.

Die Patienten wurden in folgende Gruppen unterteilt:

- I.) Hypermenorrhoeen, Menorrhagien und Metrorrhagien (6 Fälle)
- II.) Blutungserscheinungen bei Hämophilie (5 Fälle)
- III.) Blutungen als Begleiterscheinung von Thrombopenien verschiedener Genese (12 Fälle)
- IV.) Blutungen bei Carcinomen, postoperative Blutungen, Glaskörperblutungen u. a. (7 Fälle)

Gruppe I:

Hypermenorrhoeen, Menorrhagien und Metrorrhagien

Fall I: Menorrhagien bei einem Uterus myomatosus

Hierbei handelt es sich um eine 29 Jahre alte kaufmännische Angestellte. Ihre Eltern sind gesund. Als Kind litt sie häufig an Tonsillitiden. Mit 13 Jahren hatte die Patien-

tin ihre Menarche mit einem Regeltypus von 28 - 30/7 Tage. Mit 18 Jahren wurde eine Nachräumung nach einer Fehlgeburt durchgeführt.

Seit einer Abrasio mit 27 Jahren litt die Patientin unter starken Blutungen, die im Anschluß an die normale Periode auftraten. Diese Nachblutungen wurden mit Calcium und Hormongaben wie Primosiston behandelt, welches zeitweilig gewisse Erfolge zeigte.

Die Patientin neigt zu Epistaxis.

Jetzige Erkrankung: Im Anschluß an die letzte Regel kam es zu einem massiven Nachbluten, welches auch nicht durch die doppelte Dosis von Anovlar und anschließend Primosiston zu durchbrechen war.

Nachdem die Blutung am 14. Tag noch nicht beendet war, entschloß man sich zu einer Abrasio. Bei der Untersuchung fand sich ein Uterus myomatosus. Die Histologie des Abradats ergab keinen pathologischen Befund.

Die Untersuchungswerte von Haemoglobin, Erythrocyten, Leucocyten, Thrombocyten, Lee-White, der Quickwert, die Thrombinzeit sowie der Thrombinkurve-Bildungstest ergaben normale Resultate. Der Faktor V betrug 90 %, der Plasma-Biggs-Test war grob normal, der Serum- sowie der RTA-Biggs-Test normal. Die subaquale Blutungszeit war mit 6'30" leicht pathologisch.

Die ersten beiden Perioden nach der Abrasio waren normal. Dann kam es aber trotz Primolut-Nor Tabletten wieder zu einer sehr starken und langen Regel. Daher erhielt die Patientin 5 Tabletten AMCHA/die.

Die Wirkung von AMCHA wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test" (s. Seite 13) bestimmt:

Tabelle 24 a:

	I	II	III	IV
Lysiszeit	1'33,5"	18'16,4"	gr. 24 ^h	2'17,2"

I : Wert vor AMCHA-Gabe (Leerwert)

II : Wert 26 Stunden nach erster Tabletteneinnahme

III : Wert bei 5 Tabletten am Tag, 4. Tag der Tabletteneinnahme

IV : Wert 4 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

Da die Blutung unter AMCHA-Therapie nach 2 Tagen zum Stehen kam, erhielt die Patientin auch während der folgenden Regelblutungen das Medikament.

Es wurden nun vom 2. Tag nach Beginn der Menses 5 Tabletten pro die gegeben bis die Blutung sistierte.

Tabelle 24 b: Bestimmung der antifibrinolytischen Wirkung von AMCHA nach erneuter Applikation

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'34,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	1'47,0"	14'16,8"

	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Lysiszeit	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	1'42,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	1'38,6"

I: Wert vor erneuter AMCHA-Gabe

II: Werte bei 5 Tabletten/die, 3. und 5. Tag der Tabletteneinnahme

IV: Wert 4 1/2 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

V: Wert bei erneuter Tabletten-Einnahme, 3 Stunden nach Einnahme der 3. Tablette

- VI: Werte bei 6 Tabletten am Tag, 2. und 5.
Tag der Tabletteneinnahme
- VII:
- VIII: Wert vor AMCHA-Injektion
- IX: Wert 5 Minuten nach Injektion von 1 Gramm
AMCHA i. v.
- X: Wert bei 6 Tabletten am Tag, 2. Tag der
Tabletteneinnahme
- XI: Wert zwischen den Tabletteneinnahmen (Leer-
wert)

Während der Zeit von 3 Perioden erhielt die Patientin nach der obengenannten Vorschrift 5 Tabletten pro Tag. Die Regelblutungen waren während dieser Zeit nur mehr 7 Tage lang und vor normaler Stärke. Dann entschloß man sich, auf 3 Gramm AMCHA (= 6 Tabletten) pro die zu steigern. Die folgenden Perioden betrugen daraufhin nur noch 6 Tage. Die i. v.-Injektion von AMCHA in der gleichen Dosierung ergab das gleiche Ergebnis.

Entsprechend klinischer Diagnose handelte es sich bei der Patientin um Menorrhagien bei einem Uterus myomatosus und um den Verdacht auf ein mildes von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit allenfalls einer örtlichen Schleimhautstörung in utero.

Unter der Therapie mit AMCHA konnten die Menorrhagien zu einer Eumenorrhoe überführt werden. Die Länge der Menses war von der Tablettenzahl abhängig. Sie betrug bei 5 Tabl./die 7 Tage, bei 6 Tabl./die nur mehr 6 Tage.

Fall II: Juvenile Metrorrhagie

Die Patientin, eine 16-jährige Stenotypistin, war mit 15 Jahren wegen einer Wirbelsäulen-Verkrümmung 3 Monate in klinisch-orthopädischer Behandlung. Außerdem litt sie an häufigen Anginen und Nasenbluten.

Ihre beiden Eltern leben. Der Vater hat einen Diabetes mellitus, die Mutter ein nervöses Herz, welches aber nicht behandlungsbedürftig ist. Ein Bruder starb mit 8 Jahren an Leucaemie. Eine Schwester ist wegen Metrorrhagien in Behandlung, die andere Schwester wurde wegen eines Unterleibstumoren operiert.

Jetzige Erkrankung: Die Menarche trat vor einem Jahr ein. Die Periode war unregelmäßig, die Menstruationsblutung aber normal stark. Der Beginn der letzten Periode war zunächst normal. 3 Tage nach Beginn trat plötzlich eine verstärkte Blutung auf. Die Patientin wurde in einem stark ausgebluteten Zustand in die Klinik eingewiesen.

Sie erhielt während der gesamten Zeit 3 mal 15 gtt. Methergin/die und 3 Tabletten Progynon C/die. Später wurde mit Primosiston (3 mal 1/die) die Abbruchblutung hervorgerufen.

In den ersten Tagen erhielt die Patientin 1 500 ml Vollblut und 1 000 ml gewaschene Erythrocyten, um das rote Blutbild wieder zu normalisieren.

Außerdem wurden täglich 6 Tabletten AMCHA (Kabi) appliziert. Die Wirkung wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'34,4"	5'22,8"	19'51,4"	1'12,0"	4'58,6"

	VI	VII	VIII
Lysiszeit	gr. 24 ^h	4'58,6"	1'43,4"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
- II: Wert 20 Minuten nach 3. Tablette
- III: Wert 10 Stunden nach letzter AMCHA-Applikation
- IV: Wert 45 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme, die Patientin blutete seit 8 Stunden wieder
- V: Wert 2 Stunden nach 2. Tablette der erneuten AMCHA-Applikation
- VI: Wert bei 6 Tabl./die, 3. Tag der erneuten Tabletteneinnahme
- VII: Werte 18 Stunden und 4 Tage nach letzter
- VIII: Tabletteneinnahme

Klinischer Verlauf: Unter der Gabe von Progynon C, Methergin und AMCHA sistierte die Blutung nach 4 Tagen. Nach Absetzen von AMCHA trat eine erneute Blutung auf, die aber sofort nach weiterer Gabe von AMCHA zum Stehen kam.

Das Haemoglobin, welches anfangs auf 4,6 g % herabgesunken war, sowie die Erythrocytenzahl, die auf Werte von 1,68 Mill. vermindert waren, wurden durch Bluttransfusionen normalisiert. Auch die Thrombocytenwerte, die zum Anfang auf 82 000 herabgesunken waren, erreichten bald wieder ihre normalen Werte.

Die Erhöhung der Bluteiweißfraktionen ($\alpha_1 = 7$ rel. %, $\beta = 12$ rel. %) sowie die Erhöhung der BKS auf 37/58 wurde mangels anderer Befunde auf eine Tonsillitis chronica zurückgeführt.

Das Sternalmark-Punktat zeigte eine stark gesteigerte, aber im Ganzen unauffällige Myelopoese aller drei Zellsysteme. Die Untersuchung des Gerinnungssystems ergab keinen pathologischen Befund.

Nach der Klinischen Diagnose handelte es sich bei der Patientin um eine juvenile Metrorrhagie mit schwerer Anaemie und einer Verbrauchs-Thrombocytopenie.

Die Therapie mit AMCHA scheint in diesem Fall erfolgreich gewesen zu sein, da nach Absetzen des Medikamentes trotz weiterer Gabe von Progynon C und Methergin eine erneute Blutung auftrat, die aber sofort durch erneute Therapie mit AMCHA zum Stehen kam.

Fall III: uterine Blutungen und sekundäre Blutung aus dem Operationsgebiet nach totaler Uterusextirpation

Es handelt sich um eine 53-jährige Frau. Eine Schwester der Patientin hatte bei einem Partus sehr stark geblutet. Bei der Patientin selbst wurde mit 44 Jahren eine vaginale Plastik durchgeführt, bei der eine schwere Blutung auftrat.

Jetzige Erkrankung: Da die Patientin zirka 4 Wochen lang Genitalblutungen hatte, wurde eine Abrasio durchgeführt. Die Untersuchung ergab palpatorisch Leiomyome und mikroskopisch eine Leucoplakie. Der Blutdruck, der systolische Werte um 160 mm Hg zeigte, wurde mit Repizin auf 120 mm Hg gesenkt.

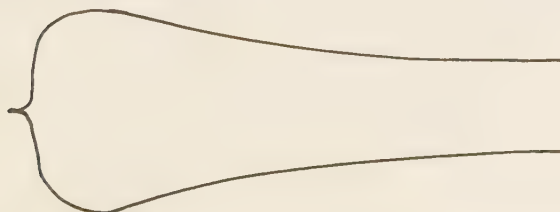
Da 5 Tage nach der Abrasio erneut schwere Blutungen auftraten, entschloß man sich zu einer weiteren Abrasio. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Thrombocytenzahl 231 000, die Gerinnungszeit 2 Minuten, das Nativblut-Gerinnsel war nach einer Stunde stark verkleinert und praktisch lysiert.

Da nach der 2. Abrasio die Blutung immer noch nicht stand, entschloß man sich, eine totale abdominale Extirpation durchzuführen. Die Patientin erhielt dabei 500 ml Vollblut und 5 Gramm Epsilon-Aminocapronsäure.

Nach 4 blutungsfreien Tagen kam es am 5. Tag wieder zu einer verstärkten Blutung. Die Patientin erhielt daher wiederum Vollblut, 5 Gramm e-ACS und 75 000 KIE Trasylol.

Die Thrombocyten lagen bei 264 000, der Quickwert bei 100 % und die Thrombinzeit bei 16,2" (normal 15,5"). Das TEG (s. Abb. 19) zeigte folgende Werte: $r = 5'$, $k_1 = 4'$ und

Abbildung 19: TEG von Fall III vor Applikation von AMCHA



(Das TEG ist im Verhältnis 1 : 2 verkleinert)

$m_E = 70 \rightarrow 42$. Da trotz Trasylol und e-ACS die Blutung nicht zum Stehen kam, wurde der Patientin AMCHA verabreicht. Sie erhielt 6 Tabletten/die.

Die Wirkung wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft.

	I	II	III	IV
Lysiszeit	9'26,4"	gr. 24 ^h	11'52,8"	1'40,2"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation. Die Patientin hatte vorher Trasylol und e-ACS bekommen
II: Wert bei 6 Tabletten AMCHA/die, abends am 2. Tag
III: Werte 14 Stunden und 5 Tage nach letzter Tabletteneinnahme
IV:

Am 2. Tag nach der Gabe von AMCHA kam die Blutung zum Stehen. Da weitere Komplikationen nicht auftraten, wurde die Patientin nach Abheilen der Operationswunden entlassen.

Entsprechend klinischer Diagnose handelte es sich bei der Patientin um uterine Blutungen und wahrscheinlich um hyperfibrinolytische Blutungen nach einer abdominalen totalen Uterus-Extirpation.

Auch bei diesem Fall ist durch die Therapie mit AMCHA die Blutung zum Sistieren gekommen. Der geringe Erfolg der e-ACS- und Trasylol-Behandlung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß mit diesen Stoffen der Fibrinolyse-Inhibitoren-Spiegel im Blut der Patientin nicht ausreichend erhöht worden war. Dafür würde auch die Verschmälerung des TEG's (s. Abb. 19) sprechen.

Fall IV: Hypermenorrhoe bei einem Uterus myomatosus

Hierbei handelt es sich um eine 60 Jahre alte Rentnerin. Seit dem 20. Lebensjahr hatte die Patientin Varicen an beiden Unterschenkeln. Mit 58 Jahren kam es zu einer akuten Endophlebitis des unteren Abschnittes der rechten vena saphena magna. Da eine Bewegungseinschränkung sowie eine gewisse Umfangsvermehrung des rechten Beines vorhanden war, entschloß man sich zur Thrombektomie. Kurz darauf kam es zu einem arteriellen Verschluß der arteria poplitea dextra. Daher wurde die Patientin auf Antikoagulantien eingestellt.

Bei einer, auf Grund von Miktionsbeschwerden durchgeführten Untersuchung, fand sich bei der Patientin ein sehr großer Uterus myomatosus.

Jetzige Erkrankung: Die Patientin, die jetzt im Klimakterium steht, hatte früher Hypermenorrhoeen von 12 Tagen und länger. Da jetzt nochmals eine Mensis auftrat und die Fibrinolyse-Zeit im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test" stark verkürzt war (75 sek; normal 100 sek), erhielt sie 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" verfolgt:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'14,8"	3'30,8"	4'34,2"	gr. 24 ^h	1'33,0"

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II: Wert 1 1/2 Stunden nach 2. Tablette

III: Wert 3/4 Stunde nach 3. Tablette

IV: Wert bei 6 Tabletten am Tag, 3. Tag der Tabletten-einnahme

V: Wert eine Woche nach letzter Tabletten-Einnahme

Die Regelblutung dauerte diesmal nur 6 Tage. Eine weitere Mensis trat später nicht mehr auf.

Der Gedanke an eine Uterusextirpation wurde später fallen gelassen, da eine rasche klinische Regression des Uterus-myoms eintrat und damit die Miktionsbeschwerden verschwanden.

Nach klinischer Diagnose handelte es sich bei der Patientin um eine Mensis im frühen Klimakterium bei einem Uterus myomatosus. - Die Verkürzung der Mensis von 12 auf 6 Tage ist wohl auf die Therapie mit AMCHA zurückzuführen.

Fall V: Menorrhagien mit einer milden, intermittierenden Thrombopenie

Hierbei handelt es sich um eine 30 Jahre alte Laborantin. Die Patientin hat eine generalisierte hereditäre Ichthyosis, die mit kolloidalen Schwefelbädern behandelt wird. Außerdem zeigt sie eine starke Allergie gegen Eiereiweiß und Katzenfelle.

Jetzige Erkrankung: Da die Patientin laufend Menorrhagien hatte, deren Ursache gynäkologisch nicht erklärbar waren, wurden folgende Blut-Untersuchungen durchgeführt: Das Haemoglobin betrug 12 g % bei einer Erythrocytenzahl von 3,4 Millionen und einem Serumeisen von 120 γ %. Bei 8 000 Leucocyten schwankten die Thrombocytenwerte zwischen 105 000 und 181 000.

Der Quickwert war normal, die subaquale Blutungszeit betrug 3'40". Das TEG ergab folgende von der Norm abweichende Werte: $r = 11 \frac{1}{2}$ Minuten, $k_1 = 6$ Minuten und $m_E = 53$. Nach Gabe von einer Ampulle Tachostyptan forte zeigte das TEG folgende Werte: $r = 5$ Minuten, $k_1 = 4$ Minuten und $m_E = 55$. Es trat aber dennoch wieder eine rasche Verschmälerung des TEG's auf.

Da trotz Gabe von Estirona wieder Menorrhagien auftraten, erhielt die Patientin 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'39,6"	5'16,2"	gr. 24 ^h	3'12,4"	1'40,2"

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II: Wert 1 3/4 Stunden nach 2. Tablette

III: Wert bei 6 Tabletten/die, 3. Tag der
Tabletteneinnahme

IV: Wert 56 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme

V: Wert 6 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

Unter der Gabe von AMCHA betrug die Mensis nur noch 6 statt 11 Tage.

Es handelte sich bei der Patientin nach klinischem Urteil um Menorrhagien bei uteriner Blutungstendenz und einer milden intermittierenden Thrombopenie.

Die Überführung der Menorrhagien zur Eumenorrhoe ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Therapie mit AMCHA zurückzuführen, da die Behandlung mit Estirona vorher keine Erfolge zeigte.

Fall VI: Menorrhagien bei einer Haemophilie B

Hierbei handelt es sich um eine 25-jährige Hausfrau, deren Familie gesund ist. Die Patientin selbst hat eine Struma und leidet seit ihrer Menarche an Menorrhagien von 8 bis 12 Tagen Dauer und starker Vehemenz. Daher wurde bei ihr

im Alter von 24 Jahren eine diagnostische Abrasio durchgeführt, die aber keinen pathologischen Befund erbrachte. Unter der Gabe von Anovlar hatte die Patientin jeweils 4 - 5 Tage lang schwache Blutungen.

Jetzige Erkrankung: Da die Patientin dann heiratete, wurde der Ovulationshemmer abgesetzt. Daraufhin kam es wieder zu einer Dauerblutung.

Die haematologischen Untersuchungen wie Lee-White, TEG, subaquale Blutungszeit, Quickwert, Haemoglobin, Erythrocyten, Leucocyten, Thrombocyten, Differential-Blutbild, Faktor VIII und Thrombinzeit lagen im Normalbereich. Das Serumeisen war erhöht, der Serum-Bigstest pathologisch und die Gamma-Globuline auf 23,8 rel. % erhöht.

Um die Menorrhagien zu beeinflussen, erhielt die Patientin ab 2. Tag der Menses jeweils 6 Tabletten AMCHA/die. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'36,0"	4' 7,0"	8'44,6"	gr. 24 ^h	1'39,8"

	VI	VII
Lysiszeit	gr. 24 ^h	11'53,2"

- I: Wert vor AMCHA-Gabe
II: Wert 2 Stunden nach 1. Tablette
III: Wert 2 Stunden nach 2. Tablette
IV: Wert bei 6 Tabl./die, 4. Tag der Tabletteneinnahme
V: Wert 1 Woche nach letzter Tabletteneinnahme
VI: Wert bei erneuter Tabletteneinnahme, 6 Tabl./die, 3. Tag der Tabletteneinnahme
VII: Wert 48 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme

Die Menses, die vorher normalerweise etwa 10 Tage dauerte, war unter AMCHA-Therapie auf eine Dauer von 4 Tagen beschränkt.

Dann trat aber wieder eine verlängerte und verstärkte Regelblutung trotz AMCHA-Therapie auf. Da die Patientin jedoch nicht zu den Kontrolluntersuchungen kam, konnte nicht geprüft werden, ob vielleicht die Fibrinolyse nicht voll gehemmt war.

Nach klinischer Angabe handelte es sich bei der Patientin um Menorrhagien auf Grund einer Vorphasen-Gerinnungsstörung im Sinne einer milden Haemophilie B. Ein lokaler Befund am Uterus konnte nicht ganz ausgeschlossen werden.

Die Verkürzung der Menses von 10 auf 4 Tage kann mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung von AMCHA zurückgeführt werden. Ungeklärt bleibt das Versagen bei einer späteren, wieder verlängerten Regelblutung unter AMCHA-Therapie.

Bei allen bisher genannten Fällen konnte eine komplette Inhibition der Fibrinolyse durch Anwendung von AMCHA erreicht werden. Das Auftreten irgendwelcher Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Schwindel o. ä. wurde nicht beobachtet.

Wenn man als Maßstab für den klinischen Erfolg die Verkürzung der Menorrhagien zur Eumenorrhoe beziehungsweise das Sistieren der Metrorrhagien nimmt, war die Therapie mit AMCHA (oral sowie auch intravenös) in den Fällen I bis V voll erfolgreich.

Bei Fall VI war die Therapie nur bedingt als erfolgreich anzusehen, da die 4. Regelblutung nach Beginn der Fibrinolyse-Inhibitoren-Therapie trotz Gabe von AMCHA wiederum auf 9 Tage verlängert war. Dabei ist jedoch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die Tabletten nicht in der vorgeschriebenen Menge eingenommen wurden.

Allgemein gesagt hatte das Mittel AMCHA in den obengenannten Fällen eine gute Wirkung, daß es deshalb Aussichten hat, bei gynäkologischen Blutungen entsprechender Genese eine therapeutische Rolle zu spielen.

Gruppe II:

=====

Blutungserscheinungen bei Haemophilie (Haemarthros, Haematurie, Blutungen nach Zahnextraktionen)

Fall VII: Haemophilie A, Blutung nach einer Zahnextraktion

Hierbei handelt es sich um einen 23-jährigen Mathematikstudenten. Der Vater verstarb mit 49 Jahren an Leucaemie. Die Mutter hat eine verstärkte Blutungsneigung. Der Bruder hatte eine Haemophilie A und verstarb mit 24 Jahren an einem Sarkom.

Mit 3 Jahren wurde bei dem Patienten eine Haemophilie auf Grund häufigen Nasenblutens festgestellt. Der Faktor VIII ist auf ein Prozent der Norm herabgesetzt.

Einmal blutete der Patient bei Verlust eines Milchzahnes lange nach. Mehrfach hatte er Blutungen in das linke Sprunggelenk, wobei aber keine Versteifung zurückblieb. Mit 20 Jahren hatte er eine Blutung in das rechte Ellenbogengelenk. Mit 21 Jahren trat bei einem Tonsillarabszess eine Makrohaematurie auf.

Jetzige Erkrankung: Eine ausgedehnte Caries des 1. Molaren rechts unten mit Temperaturen seit einem Monat machten eine Extraktion notwendig. Die durchgeführten Untersuchungen erwiesen sich bis auf die bekannte Haemophilie A als normal.

Vor der Extraktion erhielt der Patient 5 Ampullen AHG und 500 ml Frischplasma. Am Tage nach der Extraktion erhielt er 500 ml Frischplasma, 500 ml Frischblut, 9 Ampullen AHG und 2 Flaschen Cohn-I-Fraktion. Die Extraktionshöhle wurde unter Verwendung von Fibrin austamponiert und während der 1. Woche eine Kieferbinde angelegt.

Da die Blutung aus der Extraktionshöhle trotzdem nicht endete, erhielt der Patient 6 Tabletten AMCHA (Bayer-Leverkusen) pro Tag. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'41,2"	18'27,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	VI	VII
Lysiszeit	6'39,8"	2'14,0"

- I: Wert vor AMCHA-Therapie
 II: Wert nach 5. Tablette
 III:
 bis Werte bei 6 Tabl./die, 2., 4. und 7. Tag der
 V: Tabletteneinnahme
 VI: Wert bei 3 Tabletten/Tag, 3. Tag bei nurmehr
 3 Tabletten/die
 VII: Wert 40 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme

Unter der AMCHA-Therapie wurde die Blutung merklich schwächer, um nach 5 Tagen vollständig zum Erliegen zu kommen.

Nach klinischer Diagnose handelte es sich bei dem Patienten um eine Blutung nach einer Zahnextraktion bei einer schweren Haemophilie A.

Das baldige Nachlassen und kurz darauffolgende Sistieren der Blutung aus der Extraktionshöhle ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Therapie mit AMCHA zurückzuführen, da die anderen vorher verwendeten Therapeutica die Blutung nicht beeinflussten.

Fall VIII: Haemophilie A, Blutung nach einer Zahnextraktion

Hierbei handelt es sich um einen 18-jährigen Assistenten-Anwärter. Seine Eltern und Geschwister sind gesund.

Seit seiner frühesten Kindheit blutet der Patient sehr stark und lange. Mit 7 Jahren hatte er ein Haemarthros des rechten Knies. Auch in den folgenden Jahren kam es zu mehreren Blutungen in die Knie- und Sprunggelenke.

Mit 11 Jahren hatte er eine längere Blutung nach einer Zahnextraktion. Im gleichen Jahr trat auch eine Magen-Darm-Blutung auf. Mit 15 Jahren wurde eine Haemophilie A gesichert.

Jetzige Erkrankung: Nach der Extraktion eines Molaren (6. li. unten) kam es zu einer schweren Blutung aus der Extraktionshöhle. Daher wurde eine Tamponade angelegt. Nachdem die Blutung zum Stehen gebracht worden war, fing sie zwei Tage später jedoch wieder an. Daraufhin wurde erneut eine Tamponade angelegt. Da die Blutung trotzdem nicht zum Stillstand gebracht werden konnte, wurde der Patient in die Klinik eingewiesen.

Der Plasma-Biggs-Test war pathologisch, der Serum-Biggs-Test normal. Die subaquale Blutungszeit war mit 2 Minuten normal. Der Quickwert lag bei 73, Lee-White war größer 120 Minuten. Die anderen Werte des humoralen und zellulären Blutbildes lagen im Normalbereich.

Neben täglich einer Ampulle Megacillin erhielt der Patient 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro Tag. Die antifibrinolytische Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'44,0"	7'31,2"	gr. 24 ^h	7' 2,8"	2'23,4"

- I: Wert vor AMCHA-Gabe
II: Wert 2 Stunden nach 3. Tablette AMCHA
III: Wert bei 6 Tabl./die, 3. Tag der Tabletten-
einnahme
IV: Wert bei 2 Tabletten am Tag, 1 1/2 Tage seit
der Einnahme von 2 Tabl./die
V: Wert 56 Stunden nach letzter Tabletten-Einnahme

Die Blutung aus der Extraktionshöhle kam 24 Stunden nach der ersten Tabletteneinnahme zum Stehen. Vom 5. Tag an erhielt der Patient nurmehr 4 Tabletten, vom 7. Tag ab nur mehr 2 Tabletten für 2 Tage.

Da eine weitere Blutung nicht auftrat, konnte der Patient entlassen werden.

Nach klinischen Angaben handelte es sich um einen Patienten mit einer Blutung nach einer Zahnextraktion bei einer Haemophilie A.

Die kurze Nachblutungsdauer ist mit großer Sicherheit auf die Wirkung von AMCHA zurückzuführen. Daß die Blutung von selbst so schnell zum Sistieren kam, ist unwahrscheinlich, da der Patient bei früheren Zahnextraktionen lange nachblutete.

Fall IX: Makrohaematurie bei einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom

Hierbei handelt es sich um einen 20 Jahre alten Bankkaufmannslehrling. Seine Eltern sind gesund.

Bis zur Pubertät traten häufigere und stärkere Blutungen auf. Mit 2 Jahren wurde bei einer verlängerten Blutung nach einer Kopfverletzung die Diagnose einer Haemophilie A gestellt. Mit 8 Jahren lag er wegen einer Bauchverletzung durch einen Unfall 6 Wochen im Krankenhaus und erhielt mehrere Transfusionen. Mit 14, 15 und 18 Jahren war er wegen Nierenblutungen in stationärer Behandlung.

Jetzige Erkrankung: Nach mehreren Blutungen in das rechte Knie wurde eine Meniskusoperation durchgeführt. Im Laufe des stationären Aufenthaltes kam es zu einer Nierenblutung. Daher erhielt der Patient Frischplasma und für 4 Tage jeweils 1 Flasche Cohn-I-Fraktion und jeweils 3 Ampullen AHG. Der Urinhaematokrit lag zu dieser Zeit noch bei 2 %. Der Haemoglobinwert lag bei 13,7 g % bei 3,86 Millionen Erythrocyten und 5 600 Leucocyten und 224 000 Thrombocyten. Da die subaquale Blutungszeit bei größer 10 Minuten lag, wurde die Diagnose eines Faktor VIII-Mangels im Rahmen eines von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit verlängerter Blutungszeit gestellt.

Da die Haematurie unter der obengenannten Therapie mit Frischplasma, AHG und Cohn-Fraktion nicht beherrscht wurde, erhielt der Patient 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'41,8"	15'29,8"	3'15,6"	2' 4,0"	1'40,4"

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II: Wert nach 5. Tablette, 1 1/4 Stunde nach
Tabletteneinnahme

III: Wert 48 Stunden nach Absetzen des Medikamentes

IV: Wert 73 Stunden nach Absetzen des Medikamentes

V: Wert 5 Tage nach Absetzen des Medikamentes

Sofort nach Beginn der AMCHA-Applikation sistierte die Makrohaematurie. Da am Abend des zweiten Tages der AMCHA-Einnahme Erbrechen auftrat, wurde das Medikament sofort abgesetzt. Zu einer weiteren Haematurie kam es nicht.

Nach den klinischen Befunden handelte es sich um eine Makrohaematurie im Rahmen eines von Willebrand-Jürgens-Syndrom.

Das sofortige Sistieren der Makrohaematurie ist sicherlich auf die Wirkung von AMCHA zurückzuführen, da sie mit der obengenannten Therapie mit AHG, Frischplasma und Cohn-Fraktion nicht beeinflußt werden konnte.

Fall X: Nierenblutung bei Haemophilie A

Hierbei handelt es sich um einen 24 Jahre alten Haemophilen mit einer mittelschweren Haemophilie A. Die Eltern und Geschwister sind gesund, ein Onkel mütterlicherseits ist auch Bluter. Bei ihm selbst wurde die Diagnose auf Grund häufigen Nasenblutens im Alter von 2 Jahren gestellt. Der Patient neigt bei kleinsten Verletzungen zu großen Haematomen.

Nach einer Zahnextraktion kam es zu einer 14-tägigen Dauerblutung, bei der er mehrmals Blutkonserven erhielt. In den 4 letzten Jahren traten wiederholt Blutungen in das rechte und linke Ellenbogengelenk auf, desgleichen auch in den Sprunggelenken. Weiterhin waren schon einige Nierenkoliken mit Haematurie aufgetreten, ohne daß Nierensteine nachgewiesen werden konnten.

Jetzige Erkrankung: Einige Tage vor der Krankenhausaufnahme bemerkte der Patient, daß der gesamte Urin dunkelrot verfärbt war. Brennen trat beim Wasserlassen nicht auf. Etwa eine halbe Stunde später trat ein stechender Schmerz in der Nierengegend auf. Auch an den folgenden Tagen war der Urin rot verfärbt. Es gingen einzelne Blutkoagula ab.

Das Haemoglobin lag bei 15,9 g %, die Erythrocyten bei 4,69 Millionen. Die Leucocyten waren auf 15 200 erhöht, die Thrombocyten lagen mit 190 800 an der unteren Grenze der Norm. Die globale Gerinnungszeit (Lee-White) war größer eine Stunde, der Quickwert lag bei 100 %, der Faktor VIII war im Biggs-Test pathologisch. Das TEG zeigte folgende Werte: $r = 14'$, $k_1 = 24 \frac{1}{2}$, $m_E = 88$.

Der Urin zeigte eine mäßige Albuminurie, massenhaft Erythrocyten und einige Leucocyten.

Um die Makrohaematurie zu beeinflussen, erhielt der Patient 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" bestimmt:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'35,6"	11'47,6"	gr. 24 ^h	9'58,2"	7'52,2"

	VI	VII	VIII	IX	X
Lysiszeit	5'34,0"	2'54,8"	3'31,6"	3'11,2"	3'44,2"

	XI	XII
Lysiszeit	3'54,8"	1'40,2"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
- II: Wert 2 Stunden nach 4. Tablette
- III: Wert bei 6 Tabl./die, 3. Tag der Tabletten-einnahme
- IV: 2. und 4. Tag nach Reduzieren der Tages-
- v: Dosis auf 4 Tabletten am Tag
- VI: Wert am 2. Tag nach Reduzieren der Dosis auf
- 3 Tabletten am Tag

- VII: 8 Stunden und 1 Woche nach Reduzieren
und der täglichen Dosis auf 2 Tabletten
VIII:
- IX: Werte bei Dauertherapie, der Patient nimmt seit
bis 3, 6 bzw. 11 Wochen täglich 2 Tabletten AMCHA ein
XI:
- XII: Wert 11 Tage nach Absetzen des Medikamentes

Bei Bettruhe und AMCHA-Therapie sistierte die Haematurie nach 3 Tagen. Anschließend erhielt der Patient große Mengen an Flüssigkeit, um evtl. Blutkoagula aus den Uretheren zu spülen.

Die AMCHA-Dosis wurde auf 2 Tabletten pro Tag reduziert, um ein Wiedereintreten der Blutung zu verhindern. Diese Therapie wurde dann über 12 Wochen aufrecht erhalten. Während dieser Zeit traten keine weiteren Blutungen, auch keine Haematurie auf.

Es handelte sich bei dem Patienten nach klinischer Beurteilung um eine Nierenblutung bei einer Haemophilie A. Unter der Therapie von AMCHA kam die Haematurie zum Abklingen. Möglicherweise kam es durch die prophylaktische Gabe von 2 Tabletten AMCHA zu keinen erneuten Blutungserscheinungen.

Fall XI: Haemarthros bei Haemophilie A

Hierbei handelt es sich um einen 26-jährigen Patienten, dessen Eltern gesund sind. Ein Bruder verstarb mit 9 Jahren an Tetanus. Er hatte eine Haemophilie A. Ein weiterer Bruder ist gesund.

Im zweiten Lebensjahr wurde bei einer längeren Blutung nach einer Verletzung bei dem Patienten eine klassische Haemophilie A festgestellt. Bis zum 10. Lebensjahr hatte er praktisch jede Woche ein- bis zweimal Epistaxis, die meistens nachts beim Schlaf ohne äußeren Anlaß auftrat. Vom 8. bis zum 15. Lebensjahr standen hauptsächlich Kniegelenk-Blutungen im Vordergrund, die praktisch in jedem Monat auftraten. Außerdem hatte der Patient im Laufe der Jahre multiple Blutungen

in die Fußgelenke, Hüftgelenke, Schultergelenke und praktisch alle Fingergelenke. Nach Zahnextraktionen wurden auch häufiger Blutungen bemerkt. Insgesamt war der Patient 15mal in stationärer Behandlung, bei der er multiple Bluttransfusionen, Frischplasma und bei den letzten Aufenthalten auch AHG erhielt.

Jetzige Erkrankung: Da der Patient erneut ein Haemarthros des rechten Knies hatte, erhielt er 5 Tabletten AMCHA/die. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'43,4"	3'45,4"	9'20,0"	gr. 24 ^h	4'55,8"

	VI	VII	VIII	IX	X
Lysiszeit	3'18,0"	3'54,2"	4'31,4"	4'42,8"	5'18,6"

	XI	XII	XIII	XIV	
Lysiszeit	3'12,4"	4'15,2"	4'29,4"	1'42,8"	

I: Wert vor AMCHA-Gabe

II:
und III: Werte 30 Minuten nach 2. bzw. 3. Tablette

IV: Wert bei 5 Tabl./die, 3. Tag der Tabletteneinnahme

V: Wert bei 2 Tabl./die, 4 Tage nach Reduzieren der Dosis von 5 auf 2 Tabletten am Tag

VI:
bis X: Werte bei 2 Tabletten täglich, 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Monate nach Reduzierung der Dosis auf 2 Tabl./die

XI:
bis XIII: Werte bei täglich einer Tablette, 2, 4 bzw. 6 Wochen nach Reduzierung der täglichen Dosis auf eine Tablette AMCHA

XIV: Wert zwei Wochen nach Absetzen des Medikamentes

Nachdem der akute Zustand der Blutung abgeklungen war, erhielt der Patient 5 Monate lang 2 Tabletten, dann für weitere 6 Wochen 1 Tablette AMCHA pro die.

In der gesamten Zeit kam es nicht mehr zu irgendwelchen Blutungserscheinungen. Der Patient hatte bis zu der letzten Gelenkblutung durchschnittlich mindestens einmal pro Monat eine Haemarthros.

Nachdem die Dosis 6 Wochen lang nur noch eine Tablette AMCHA täglich betrug, kam es zu einem erneuten Haemarthros des rechten Knies. Wegen der möglicherweise bestehenden Gefahr einer erschwerten Resorption des Ergusses durch die Medikamentenwirkung von AMCHA wurde die Therapie mit AMCHA abgesetzt.

Wieder konnte bei allen diesen Patienten eine komplette Fibrinolyse-Inhibition erreicht werden. Nach der Applikation von AMCHA klangen die Blutungserscheinungen innerhalb von 24 Stunden bis spätestens nach 5 Tagen vollständig ab. Es kam bei keinem der Fälle direkt nach Absetzen des Medikamentes zu erneuten Blutungserscheinungen.

Als mögliche Nebenwirkung von AMCHA trat bei Fall IX Erbrechen auf, woraufhin das Medikament sofort abgesetzt wurde. Ob das Erbrechen auf AMCHA zurückzuführen war, konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Die Dauertherapie mit AMCHA bei Fall X und XI scheint sich bewährt zu haben. Bei Fall XI kam es für über ein halbes Jahr zu keinen weiteren Gelenkblutungen. Nach Absetzen des Medikamentes hatte der Patient wiederum praktisch jeden Monat mindestens ein Haemarthros wie es auch schon vor der AMCHA-Therapie der Fall war. Daß es bei einer Tablette AMCHA täglich wiederum zu einem Haemarthros kam, ist möglicherweise auf einen zu geringen AMCHA-Spiegel im Blut des Patienten zurückzuführen. Andererseits wäre es möglich, daß

mit AMCHA zwar die Blutungsneigung positiv beeinflusst wird, schwere Blutungen jedoch nicht vollständig unterdrückt werden können.

Gruppe III:

=====

Durch Thrombopenien hervorgerufene Blutungen (Allergische Thrombopenien, Thrombopenien bei M. Werlhof, bei Myeloblastenleucaemie, bei Panmyelophthie und bei splenohepatischer Merkhemmung).

Fall XII: akut-toxische Thrombopenie

Es handelt sich um einen 61-jährigen Oberingenieur, dessen Vater mit 75 Jahren an einem Prostata-Carcinom verstarb. Seit einigen Jahren hatte der Patient Magenschmerzen, besonders beim Autofahren und erhielt daher Nervogastrol. Wegen einer zunehmenden Heiserkeit wurde eine Stimmbandprobe-excision vorgenommen. Es ergab sich eine chronische Laryngitis und ein Stimmbandpolyp rechts.

Jetzige Erkrankung: Nach dreitägigem starken Durchfall (des-gleichen bei der Ehefrau) hatte der Patient 5 Kg. abgenom-men. Er erhielt vom Hausarzt täglich 3 mal 2 Tabletten Tan-deril, außerdem 2 mal 3 Tabletten Lanicor pro die. Einige Tage später wurde außerdem Bronchosanol liquid. verordnet.

Am folgenden Tag bemerkte der Patient rote Flecken verschiede-ner Größe im Gesicht, Hals, Kniekehlen und der Innenseite der Oberschenkel. Der Harn war dunkelrot verfärbt und der Patient hatte rötlichen Auswurf. Da sich dieses Krankheits-bild in den folgenden Stunden noch verstärkte, wurde der Patient in die Klinik eingewiesen.

Bei der Klinikeinweisung waren keine Thrombocyten nachweisbar. Das Haemoglobin sowie die Erythrocytenzahl waren unauffällig, die Leucocytenzahl lag bei 14 400, das Differenzialblutbild zeigte 2 % Stabkernige, 83 % Segmentierte, 13 % Lymphocyten und 2 % Eosinophile Zellen.

Die bisher gegebenen Medikamente wurden wegen der Allergie-Gefahr sofort abgesetzt.

Unter der sofort einsetzenden Therapie mit Transfusionen von Frischblut (4 mal 500 ml) sowie Steroiden, beginnend mit 40 mg Urbason täglich, dann langsam auf 20 mg täglich zurückgehend, Antibiotica (täglich 250 mg Reverin), Schluckthrombin und mehrmals Tachostyptan i. v. sowie AMCHA (6 Tabletten pro die) trat eine rasche Besserung ein.

Die Wirkung von AMCHA wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'40,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	22'54,2"	11' 8,4"

	VI	VII
Lysiszeit	6'45,8"	2'20,2"

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II: Werte bei 6 Tabl. pro die, 3. und 5. Tag
und
III: der Applikation

IV: Wert 12 Stunden nach Reduzieren der täglichen
Dosis auf 4 Tabletten pro die

V: Werte 12 bzw. 36 Stunden nach Reduzieren der täg-
und
VI: lichen Dosis auf 2 Tabletten pro die

VII: Wert 3 Tage nach vollständigem Absetzen von AMCHA

Da die Makrohaematurie sowie die Teerstühle bald nachließen und nach ca. 5 Tagen vollkommen sistierten und neue Haematome nicht mehr auftraten, wurde AMCHA schrittweise verringert. Nachdem die Erythrocyturie auch mikroskopisch nicht mehr nachweisbar war und sich die Thrombocytenwerte praktisch wieder normalisiert hatten, wurde das Medikament ganz abgesetzt. Erneute Blutungen traten nicht mehr auf. So konnte der Patient nach Hause entlassen werden.

Obwohl der Antikörper-Nachweis gegen die obengenannten Medikamente negativ ausfiel, mußte angenommen werden, daß es sich um eine akut-toxische Thrombopenie handelte, wahrscheinlich hervorgerufen durch Tanderil, Bellergal retard oder Bronchosanol. Das ist umso wahrscheinlicher, weil sich die Blutwerte (Thrombocyten) nach Absetzen dieser Medikamente rasch und völlig normalisierten.

Wieweit AMCHA neben Tachostyptan und dem Schluckthrombin die rasche Besserung der Blutungsneigung beeinflußt hat, ist nicht genau zu klären.

Fall XIII: medikamentös-allergische Thrombopenie

Hierbei handelt es sich um eine 58-jährige Patientin, die seit Jahren Beschwerden im Bereich der Gallenblase hat. Gallensteine wurden jedoch nie nachgewiesen. Seit 6 Jahren besteht außerdem anamnestisch eine Herzrhythmusstörung mit Tachycardie sowie einem Hochdruck. Der Vater hatte Gallensteine, die Mutter verstarb mit einer Magenblutung. Eine der beiden Töchter starb an Leucaemie.

Jetzige Erkrankung: Vor einem halben Jahr bekam die Patientin eine Angina, die mit Sulfonamiden behandelt wurde. Dabei soll eine stippchenförmige Rötung der Haut aufgetreten sein.

5 Monate später litt die Patientin unter Appetitlosigkeit, Völlegefühl und Leibschmerzen während der Mahlzeiten. Zwei Wochen darnach bekam sie nach einem Einlauf Teerstühle.

Daraufhin wurde sie in das Krankenhaus eingewiesen, wo sie 5 Tage lang beschwerdefrei war. Am 6. Tag stieg die Temperatur auf 39,5° C und es kam zu einem massiven Nasenbluten sowie zum Auftreten zahlreicher, ausgedehnter Haematome am Rumpf, den Extremitäten und Schleimhautblutungen. Gleichzeitig trat ein allergisches Exanthem auf.

Die Thrombocytenwerte waren auf 0 herabgesunken. An Medikamenten hatte die Patientin zu dieser Zeit Gilurytmal, Cardiotrat, Psyquil und Novodigal erhalten.

Die Thrombinzeit war mit 22 Minuten extrem verlängert, die Prothrombinzeit auf 55 % erniedrigt. Das Haemoglobin war auf 9,1 g %, die Erythrocytenzahl auf 2,76 Millionen herabgesunken.

Die Patientin erhielt innerhalb der ersten Tage insgesamt 3 500 ml Vollblut sowie einmal 350 ml Thrombocytenkonzentrat.

Die Thrombopenie wurde mit Urbason behandelt. Ein Thrombocytenanstieg ließ sich aber erst bei einer Dosis von 120 mg pro die erreichen. Beim Ausschleichen kam es dann zu einem erneuten Abfall der normalisierten Thrombocytenwerte auf 66 000 Thrombocyten. Die Werte normalisierten sich aber dann spontan. Gleichzeitig mit der Urbason-Therapie entstand ein Ulcus ventriculi.

Eine bei Einweisung in die Klinik bestandene Pleuritis exsudativa mit einem Interlobär-Erguß wurde mit Hostacillin P und Reverin behandelt.

Außerdem erhielt die Patientin 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'40,2"	11'22,0"	gr. 24 ^h	12'31,2"	10'26,4"

	VI	VII
Lysiszeit	2'59,8"	2' 3,6"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
II: Wert 1/2 Stunde nach 5. Tablette
III: Wert bei 6 Tabletten am Tag, 3. Tag der Tablet-
teneinnahme
IV: Wert bei 6 Tabletten am Tag, 5. Tag der Tablet-
teneinnahme
V: Wert am ersten Tag nach Reduzierung der täg-
lichen Dosis auf 4 Tabletten
VI: Wert bei Gabe von 2 Tabletten pro die, 2. Tag
nach Reduzieren der Dosis auf 2 Tabletten
VII: Wert 2 Tage nach Absetzen des Medikamentes

(Die Angabe der Tablettenmenge pro die ist aber nicht als ein Absolutum zu nehmen, da anfangs der Allgemeinzustand der Patientin so schlecht war, daß eine regelmäßige Ein-
nahme der Tabletten nicht gewährleistet war. Außerdem über-
gab sich die Patientin häufig, so daß bestimmt nicht alles
resorbiert wurde.)

Weiterer klinischer Verlauf: Am 3. Tage nach AMCHA-Applika-
tion endete die Epistaxis; auch traten keine weiteren Haema-
tome mehr auf. Kurz darauf (ca. 3 Tage) normalisierten sich
die Thrombocytenwerte, die zum Zeitpunkt des Sistierens der
Blutungserscheinungen noch bei Werten um 1 000 lagen.

Die nach der Thrombocyten-Normalisierung durchgeführte Sternal-
markpunktion ergab nur geringgradige, uncharakteristische
Veränderungen.

Die Cholecystographie fiel negativ aus.

Das Steroid-Ulcus ging unter Diät, Bettruhe, Atropin und
Antacica-Gaben zurück.

Es handelte sich bei der Patientin nach klinischen Angaben um eine, wohl medikamentös-allergische Thrombopenie mit den aus der dadurch hervorgerufenen haemorrhagischen Diathese Blutungserscheinungen. Außerdem bestand eine Pleuritis exsudativa und ein Magenulcus, welches durch die hohe Steroid-Medikation hervorgerufen worden war.

Die rasche Regression der Blutungserscheinungen ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Therapie mit AMCHA zurückzuführen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß das Sistieren der Blutungen vor dem Ansteigen der Thrombocytenzahl eintrat.

Fall XIV: akute Thrombopenie

Der Patient, ein 18-jähriger Positiv-Retuscheur, hatte die üblichen Kinderkrankheiten ohne Komplikationen. Mit 16 Jahren hatte er Röteln. Seine Eltern und Geschwister sind gesund, ebenso seine Großväter. Beide Großmütter sind an Herzschwäche gestorben.

Jetzige Erkrankung: Wegen eines Stirnhöhlenkatarrhs verordnete der Hausarzt Palliopen und Optipect. Zwei Tage später trat ein generalisierter, haemorrhagischer Ausschlag auf. Dieser verschwand jedoch nach Absetzen der Medikamente.

Zweieinhalb Wochen später schwoll nach einem Tritt durch einen Fußballgegner die rechte Wade an. Darauf verschrieb der Hausarzt Thrombophob-Salbe und Tanderil. Drei Tage später erschien wieder ein punktförmiges, haemorrhagisches Exanthem, zunächst an den unteren Extremitäten, dann generalisiert. Auch an den Schleimhäuten im Mundbereich erschienen die Effloreszenzen, die zu diesem Zeitpunkt maximal Erbsgröße erreichten.

Da im weiteren Krankheitsverlauf ein massives Nasenbluten sowie eine starke Haematurie auftraten, wurde der Patient in die Universitätsklinik verlegt.

Der Gerinnungsstatus gab keinen Anhalt für eine Gerinnungsstörung. Es lag jedoch eine Thrombopenie vor, die während der ganzen Zeit zwischen Werten von 4 800 und 0 Thrombocyten schwankte.

Die Leucocytenwerte lagen zwischen 9 000 und 18 000. Das Differentialblutbild zeigte eine mäßige Linksverschiebung mit relativer Lymphopenie (Reticulocyten 30 ‰).

Der Haemoglobinwert sank zeitweilig auf Werte von 8,5 g %; der Urinhaematokrit erreichte Werte von 13 g %. Die Blutsenkung war auf 40/85 beschleunigt.

Der Antikörpernachweis gegen Tanderil, Optipect und Palliopen fiel negativ aus.

Während der gesamten Zeit erhielt der Patient täglich 60, später 85 mg Decortin. Außerdem wurden täglich bis zu 1 000 ml Blut, Frischblut oder gewaschene Erythrocyten trans- bzw. infundiert. Daneben erhielt er täglich 2 Ampullen Reverin, 2 Ampullen Rutinon, 3 Ampullen Calcium (10 %), 4 Ampullen Tachostyptan und 2 Ampullen Konaktion. Außerdem erhielt der Patient täglich 6 Tabletten AMCHA (Kabi). Dieses Medikament wurde jedoch am Tage vor dem Tod abgesetzt, da eine starke Haematemesis sowie Bewußtlosigkeit und generalisierte Krampfanfälle als Folge cerebraler Blutungen auftraten. Die Wirkung von AMCHA wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'41,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	24'28,8"

	VI	VII	VIII	IX	
Lysiszeit	18'16,6"	11'44,2"	9' 5,2"	6'20,2"	

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
II: Wert nach 6. Tablette
III: Werte bei 6 Tabl./die, 2 bzw. 4 Tage nach
und Beginn der Therapie
IV:
V: Werte nach dem Absetzen von AMCHA; 8, 13, 20, 26
bis bzw. 34 Stunden nach Einnahme der letzten Tablette
IX:

Um die im peripheren Blut kreisende Menge des Medikamentes auch quantitativ zu bestimmen, wurde das Plasma, welches aus dem Blut, das am 2. Tag der AMCHA-Therapie (s. Wert III aus der obigen Tabelle) abgenommen worden war, mit lysis-normalem Plasma versetzt. Bei einer Verdünnung von 1 : 1 wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" folgender Wert ermittelt:

6'32,2"

Das entspricht etwa einer Konzentration von 60 γ AMCHA pro ml Blut.

Weiterer klinischer Verlauf: Es konnte kein Thrombocytenanstieg erzielt werden. Das Krankheitsbild verschlechterte sich zusehends durch Zunahme der Makrohaematurie und durch das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen. Außerdem traten beim Wasserlassen jetzt leichte kolikartige Beschwerden auf, die mit dem Abgang von Blutkoagula einhergingen. Dazu wurde der Patient des Öfteren bewußtlos und es machten sich wiederum generalisierte Krampfanfälle infolge cerebraler Blutungen bemerkbar. Der Patient kam dann ad exitum.

Die Sektion zeigte ausgedehnte flächenhafte Blutungen in den Mesenterialansatz, in die vordere Bauchwand und in das retroperitoneale, sowie in das Becken-Bindegewebe. Außerdem waren ausgeprägte Blutungen in der Harnblasenschleimhaut, Nierenbeckenschleimhaut und im rechten Urether vorhanden.

Im Magen-Darm-Trakt waren multiple, fleckförmige subseröse und submucöse Blutungen zu erkennen. An den Lungenunterlappen fand man schwere subpleurale und parenchymatöse Blutungen sowie ca. 100 ml haemorrhagischen Pleuraergusses. Das Herz zeigte bis linsengroße subepicardiale und subendotheliale Blutungen in beiden Vorhöfen sowie eine 5 Markstückgroße Blutung in den Papillarmuskel des linken Ventrikels.

Über dem linken Temporal-, Parietal- und Occipitallappen fand sich ein knapp handtellergroßes Haematom. Das Marklager des linken Occipitallappen war durch Haemorrhagie destruiert. In der vorderen Schädelgrube war ein großes subdurales Haematom vorhanden.

Histologie: In den Knochen zeigte sich ein zellreiches Gewebe mit Vorstufen der Erythro- und Myelopoese und auffallend vielen Megakaryocyten mit auffälliger Tendenz zur Kernpyknose, jedoch keinerlei Thrombopoese.

In den Milzsinus lagen Erythrocyten und Vorstufen, gelegentlich auch Megakaryocyten als Ausdruck der extramedullären Blutbildung.

Die Genese der akuten Thrombopenie konnte nicht eindeutig geklärt werden. Wahrscheinlich handelte es sich um eine medikamentös bedingte, akute Thrombopenie, oder um einen akuten M. Werlhof, vielleicht aber auch um einen chronischen, durch Medikamente exacerbierten M. Werlhof. Keines der verabreichten Medikamente hatte auch nur einen geringen Erfolg zu verzeichnen. Auch die Applikation von AMCHA konnte die Blutungsneigung nicht verringern.

Fall XV: Akuter Schub eines Morbus Werlhof

Hierbei handelt es sich um eine 70-jährige Rentnerin, deren Eltern an Altersschwäche verstarben. Von ihren 20 Geschwistern leben noch 6.

Als Kind zeigte die Patientin eine Neigung zu Nasenbluten. In ihrer Jugend hatte sie mehrfach Lungenentzündungen. Nach einer mit 22 Jahren durchgemachten Meningitis litt sie häu-

figer unter Kopfschmerzen. Diese traten wieder sehr stark zu Beginn der Menopause auf. Daher nahm sie größere Mengen an Thomapyrin, Irgapyrin und Germosan. Wieder kam es zu häufiger Epistaxis. Außerdem traten jetzt erstmals Teerstühle auf. Dann besserte sich die Blutungsneigung. In den folgenden Jahren kam es dann nur noch gelegentlich zu Blutungen. Die Patientin nahm weiterhin regelmäßig Thomapyrin.

Vor 4 sowie vor 3 Jahren verstärkte sich wieder die haemorrhagische Diathese. Zu beiden Zeitpunkten traten Teerstühle, profuse Blutungen aus der Nasen- und Mundschleimhaut, sowie flächenhafte Blutungen der Haut auf. Unter der Therapie mit Bluttransfusionen, Thrombocytenkonzentraten und Cortison-Präparaten kam es jedes Mal zu einer raschen Besserung.

Jetzige Erkrankung: Einige Tage vor der stationären Aufnahme litt die Patientin unter Rücken- und Kopfschmerzen, weswegen sie mehrere Tabletten Thomapyrin einnahm. Daraufhin zeigten sich wieder Haut- und Schleimhautblutungen, Teerstühle, Haematurie und Augenbindehautblutungen.

Bei der Aufnahme lag der Haemoglobinwert bei 13 g % bei 3,88 Millionen Erythrocyten. Die Leucocytenzahl betrug 7 600 bei einem Differentialblutbild von 88 Segmentkernigen, 3 Myelocyten, 7 Metamyelocyten und 2 Stabkernigen. Die Thrombocytenzahl war auf 2 000 herabgesunken. Die Blutungszeit betrug über 10 Minuten, die Gerinnungszeit 3 Minuten und 17 Sekunden. Die Serumelektrophorese zeigte eine Albuminverringerung auf 55 rel. % bei einer Vermehrung von Alpha₁ auf 6 rel. % und Beta auf 16 rel. %. Alpha₂ und Gamma lagen mit 8 bzw. 17 rel. % im Normalbereich. Die LDH war auf 263,6 mE/ml erhöht.

Die Patientin erhielt täglich 100 mg Urbason i. v., wobei die Dosis im Laufe der nächsten Tage auf 150 mg pro die gesteigert wurde. Neben dieser Therapie, die die Thrombopoese anregen sollte, wurden täglich 2 mal 500 mg Hostacyclin pro die gegeben, um bei der geschwächten Abwehrlage eine Infektion zu vermeiden. Außerdem erhielt sie 6 Tabletten AMCHA (Bayer-Leverkusen) pro Tag, um die Blutungsneigung zu verringern.

Ogleich kein Thrombocytenanstieg zu verzeichnen war, klangen unter der AMCHA-Therapie die Blutungserscheinungen innerhalb von 9 Tagen ab. Die Makrohaematurie wurde nicht mehr bemerkt, die Untersuchungen auf Blut im Stuhl fielen negativ aus und es traten auch keine weiteren Blutungen der Haut und Schleimhäute auf.

Daher wurde AMCHA durch Konaktion, 8 gtt./die, ersetzt. Da nun aber wieder eine Epistaxis und frische kleinfleckige Blutungen im Bauchbereich auftraten und sich wieder Blut im Stuhl fand, erhielt die Patientin wiederum 6 Tabletten AMCHA pro die. Die Wirkung des Medikamentes wurde sowohl im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" und auch quantitativ im Plasma bestimmt als auch quantitativ mit dem "Streptokinase-Inhibitoren-Lysis-Ansatz" (s. Seite 13) im Urin bestimmt.

Plasmaverdünnung	I	II	III	IV	V
unverdünnt	1'39,6"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1		4'12,2"	6'18,4"	8'51,4"	gr. 24 ^h
1 : 5					3'48,8"
Urinverdünnung					
unverdünnt	1'40,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1		gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 5		gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 10		3'15,4"	18'20,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 20				6'18,4"	14'42,4"

Plasmaverdünnung	VI	VII	VIII	IX	X
unverdünnt	11' 4,6"	4'14,0"	1'46,2"	4'48,8"	1'41,4"
Urinverdünnung					
unverdünnt	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	4'16,2"		7'59,8"
1 : 1	gr. 24 ^h	12'55,8"			
1 : 5	16'18,4"				

Plasmaverdünnung	XI	XII	XIII	XIV	XV
unverdünnt	5'16,2"	2'38,2"	1'42,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1				10'12,2"	gr. 24 ^h
1 : 5					18'14,8"

Plasmaverdünnung	XVI	XVII			
unverdünnt	gr. 24 ^h	6'12,0"			
1 : 1	gr. 24 ^h				
1 : 5	5'12,2"				

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II: Werte bei 6 Tabl./die; 3., 5., 8. und 11 Tag
bis der AMCHA-Applikation
V:

VI: Werte 2 bzw. 5 Tage nach Absetzen von AMCHA
und
VII:

- VIII: Wert 6 1/2 Tage nach Absetzen von AMCHA
IX: Wert bei 5 Min. nach Gabe von 100 mg PAMBA i. v.
X: Wert bei 23 Std. nach Gabe von 100 mg PAMBA i. v.
XI: Wert bei 5 Min. nach erneuter Gabe von 100 mg
PAMBA i. v.
XII:
und Werte eine bzw. 4 Stunden nach 100 mg PAMBA i. v.
XIII:
XIV: Wert 3 Tage nach erneuter AMCHA-Medikation,
6 Tabl./die
XV: Wert 1 Woche nach erneuter AMCHA-Medikation,
6 Tabletten pro die
XVI: Wert vom 2. Tag der Reduzierung der täglichen
Dosis auf Tabletten pro Tag
XVII: Wert bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme
prä mortal

Weiterer Verlauf: Trotz der hohen Steroiddosen von 150 mg Urbason kam es zu keinem Thrombocytenanstieg. Da es unter der Steroid-Therapie zu einer Verschlechterung des latenten Diabetes mit Blutzuckerwerten um 350 mg kam, wurde die tägliche Dosis auf 40 mg Urbason gesenkt.

Eineinhalb Wochen später, da keine weiteren Blutungserscheinungen auftraten, wurde AMCHA versuchsweise wieder abgesetzt. Sobald jedoch die im Blut nachgewiesene Wirkung von dem Medikament (s. Wert VI bis VIII, Seite 128) praktisch nicht mehr vorhanden war, kam es zu einer erneuten Epistaxis und wiederum zum Auftreten von Hautblutungen. Um etwaige Unverträglichkeitserscheinungen durch eine hochdosierte und lange AMCHA-Therapie zu vermeiden, erhielt die Patientin jetzt PAMBA. Als Dosierung wurde 100 mg PAMBA gewählt. Das ist die Dosis, die Markwardt als therapeutische Dosis angibt, die beim Menschen ausreichen soll, die Fibrinolysevorgänge im Körper zu unterbinden (s. auch Seite 66 ff.). In dieser Dosierung sowie auch in der doppelten Menge kam es zu keiner ausreichenden Fibrinolyse-Inhibition (s. Werte IX bis XIII, Seite 128 ff.). Klinisch konnte keine Beeinflussung der Blutungsneigung erreicht werden. Daher entschloß man sich, wiederum auf AMCHA zurückzugreifen.

Unter der erneuten Gabe von 6 Tabletten AMCHA pro Tag klangen die Blutungserscheinungen wieder ab. Da sich eine geringe Akkumulation des Medikamentes (s. Seite 57 ff. und auch Anstieg des AMCHA-Spiegels im Blut der Patientin Seite 127, Werte II bis V) zeigte, wurde die Tablettenzahl nach 9 Tagen auf 5 Tabletten reduziert.

Dann wurde nochmals eine Urbason-Stoß-Therapie von nun 200 mg pro die durchgeführt. Aber auch diese erwies sich als erfolglos. Die Thrombocytenwerte blieben weiterhin konstant bei 1 000 bis 2 000.

Wenige Tage vor dem Tod der Patientin traten an der Basis der rechten Lunge vereinzelt Rasselgeräusche auf. Am folgenden Tag waren mittelblasige Rasselgeräusche auch über den Unter- und Mittelfeldern zu hören. Dann kam es zu Blutdruckabfällen und präkollaptischen Zuständen, in denen die Patientin benommen und wenig ansprechbar war. Zu dieser Zeit war eine regelmäßige Einnahme von AMCHA nicht mehr gewährleistet (s. Wert XVII, Seite 128).

Die Patientin verstarb im Kollaps, wobei eine Hirn-Massenblutung diskutiert wurde. Ein genauer Beweis konnte nicht erbracht werden, da die Angehörigen eine Sektion verweigerten.

Es handelte sich bei der Patientin nach klinischen Angaben um einen schon Jahre bekannten, durch mehrere Knochenmarkspunktionen gesicherten Morbus Werlhof. Das letale Ende war trotz der breitbasigen obenangegebenen Therapie nicht zu verhindern. Dieser Fall zeigt eindeutig, daß das hervorstechendste Symptom beim Morbus Werlhof, nämlich die diffusen Blutungen, mit AMCHA gut zu beherrschen ist. Das zeigt sich auch deutlich daraus, daß bei jedem Versuch, das Medikament abzusetzen oder es durch ein anderes zu ersetzen, erneut Blutungen auftraten. Möglicherweise ist das Versagen von PAMBA auf eine zu geringfügige Dosis zurückzuführen, da in beiden Dosen, 100 und 200 mg pro die, eine vollständige Fibrinolyse-Inhibition nicht erreicht werden konnte.

Fall XVI: akuter Schub eines Morbus Werlhof

Hierbei handelt es sich um eine 28 Jahre alte Näherin. Ihre Mutter verstarb mit 45 Jahren an einer Phlegmone, der Vater ist leberkrank.

Seit einer Entbindung vor 8 Jahren hat die Patientin Varicen an beiden Unterschenkeln.

Jetzige Erkrankung: Da die Patientin nach einer Zahnextraktion noch stärkere Schmerzen verspürte, nahm sie über 14 Tage 1 bis 2 Tabletten Thomapyrin pro Tag. Daraufhin trat plötzlich ein heftiges Zahnfleischbluten auf und es erschienen mehrere Haematome verschiedener Größe am gesamten Körper. Diese Erscheinungen verschwanden wieder, traten jedoch im Laufe der nächsten 3 Monate noch 2 mal auf. Die Patientin kam deshalb zur stationären Aufnahme. Bei der Untersuchung fanden sich neben zahlreichen Haematomen, Zahnfleischbluten sowie Blutungen aus dem Uterus.

Bei der Untersuchung der humoralen und zellulären Bestandteile des Blutes fanden sich bei einem Haemoglobinwert von 16,1 g % 4,71 Millionen Erythrocyten, 10 800 Leucocyten und eine Thrombopenie von 25 200. Das Differential-Blutbild zeigte keine pathologischen Veränderungen. Die Blutsenkung betrug 20/30 bei einem Gesamteiweiß von 7,9 g % und einer geringen Albuminerniedrigung von 51,9 rel. %; Alpha₁ betrug 6,1 rel. %, Alpha₂ 10,0 rel. %, Beta 12,0 rel. % und Gamma 20,0 rel. %. Die Transaminasen lagen im Normalbereich.

Unter der Gabe von 100 mg Decortin/die stiegen die Thrombocytenwerte im Laufe von 2 Wochen wieder auf 312 000 an. Ein nochmaliger Abfall auf 82 200 Thrombocyten wurde beim Ausschleichen beobachtet, der sich aber durch erneute Gabe von 50 mg Decortin pro die wieder normalisierte.

Innerhalb der ersten 2 Tage des Krankenhausaufenthaltes erhielt die Patientin 5 Ampullen Tachostyptan. Außerdem bekam sie innerhalb der ersten 24 Stunden 10 Tabletten AMCHA, dann eine Woche lang 6 Tabletten täglich. Dann wurde die Dosis alle 2 Tage um 2 Tabletten verringert. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'41,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	VI	VII	VIII	IX
Lysiszeit	9'18,4"	4'14,2"	2'21,4"	1'42,8"

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II:
bis
V: Werte bei 6 Tabletten am Tag, 2., 4., 6. und
7. Tag nach Beginn der Therapie

VI: 2. Tag nach Reduzieren der täglichen Dosis
auf 4 Tabletten

VII: Wert vom 2. Tag nach Reduzieren der täglichen
Dosis auf 2 Tabletten

VIII:
und
IX: Wert 40 Stunden und eine Woche nach Absetzen
des Medikamentes

Die Blutungen endeten am Morgen nach der ersten AMCHA-Applikation. Eine Woche nach dem akuten Zustand kam es trotz Gabe von 6 Tabletten AMCHA/die zu kurzzeitigem Nasenbluten. Eine etwas längerdauernde Epistaxis trat nochmals während der Gabe von 2 Tabletten AMCHA pro Tag auf.

Die nach dem akuten Stadium durchgeführte Myelotomie am Beckenkamm ergab eine allergische Markreaktion, die sich vor allen Dingen an den Gefäßen, gekennzeichnet durch hyaline Verquellung der Intima, kennzeichnete, aber auch an den Granulocyten abspielte. Es fand sich dabei eine ausgesprochene Reifungshemmung der Megakaryocyten.

Es handelte sich bei der Patientin entsprechend klinischem Befund und klinischer Diagnose aller Wahrscheinlichkeit nach um einen akuten Schub eines Morbus Werlhof bei zweifellos

vorhandener Arteriitis. Diese Diagnose basiert auf der histo-pathologischen Untersuchung des Knochenmark-Punkta-tes aus dem Beckenkamm der Patientin.

Die sehr rasche Regression der Blutungserscheinungen dürfte wohl auf die Wirkung von AMCHA zurückzuführen sein. Möglicherweise hat dabei das Tachostyptan mitgewirkt. Ungeklärt muß bleiben, warum es trotz der Therapie mit AMCHA bei voll gehemmter Fibrinolyse kurzzeitig für einige Stunden zu Blutungen kam.

Fall XVII: akuter Schub eines Morbus Werlhof

Es handelt sich um eine 43-jährige Hausfrau, deren Mutter an den Folgen einer Entbindung mit 42 Jahren und der Vater mit 65 Jahren an Asthma verstarb. Es war nicht zu eruieren, ob es sich um ein Asthma bronchiale oder cardiale handelte. Mit 17 Jahren hatte die Patientin eine Cystitis; während einer Gravidität eine linksseitige Pyelonephritis.

Jetzige Erkrankung: Vor etwa 2 Monaten trat plötzlich am ganzen Körper Juckreiz auf. Anschließend erschienen über den ganzen Körper verteilt Blasen, wobei der Juckreiz wieder abnahm.

Zwei Wochen vor der Krankenhaus-Aufnahme und eine Woche vor dem erwarteten Termin der nächsten Periode traten plötzlich über den ganzen Körper verteilt blaue Flecken auf. Die Periode kam termingemäß, jedoch erheblich stärker als sonst. Da die Patientin am 6. Tage (normal 4 Tage) immer noch blutete, wurde sie zur klinischen Behandlung eingewiesen.

Bei der Aufnahme hatte sie Epistaxis, Zahnfleisch- und Vaginalblutungen. Über den ganzen Körper verteilten sich kleine und größere Haematome mit typisch fühlbaren Fibrinnabeln.

Der Haemoglobinwert lag bei 7,6 g %, die Erythrocytenzahl bei 2,25 Millionen. Die Leucocytenzahl betrug 5 100 mit 1 % Stabkernigen, 57 % Segmentierten und 28 % Lymphocyten. Die Thrombocytenzahl lag bei 2 000, die Blutsenkung war auf 125/134 erhöht. Die Serumelektrophorese zeigte eine Albuminerniedrigung auf 38,5 rel. % bei einer Globulinvermehrung mit Alpha₁ auf 8,5 rel. %, Alpha₂ auf 11,0 rel. %, Beta auf 17,5 und Gamma auf 24,3 rel. %. Die Blutungszeit betrug 13 Minuten bei einer Gerinnungszeit von 5'27".

Zum Anfang erhielt die Patientin täglich 500 ml Vollblut (insgesamt 2 500 ml), 3 mal 1 Tablette Isocillin, 1 mal 30 gtt. Gynergen und 125 mg Soludecortin H i. v. Außerdem erhielt die Patientin 6 Tabletten AMCHA am Tag. Die Wirkung dieses Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'22,4"	19'58,6"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	13'54,2"

	VI	VII	VIII	IX	X
Lysiszeit	1'43,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	14'16,2"	7'42,8"

	XI
Lysiszeit	2' 7,0"

I: Wert vor AMCHA-Gabe

II: Wert 2 1/2 Stunden nach 4. Tablette

III: Werte bei 6 Tabletten pro Tag; 3. und 6. Tag
und
IV: der Tabletteneinnahme

V: Werte 10 bzw. 50 Stunden nach letzter Tablet-
und
VI: teneinnahme

- VII: Werte bei erneuter Tabletteneinnahme
und von 6 Tabletten/die, 2. und 4. Tag
VIII:
IX: Wert bei 4 Tabl./die, 2. Tag nach Reduzierung
der Dosis
X: Wert bei 2 Tabl./die, 18 Stunden nach Redu-
zierung der Dosis
XI: Wert 36 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme

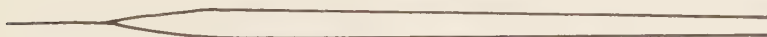
Am zweiten Tag nach Beginn der obengenannten Medikation endeten die Blutungen. Auch traten keine neuen Haematome mehr auf. Die Thrombocytenzahl, die sich innerhalb der ersten 10 Tage zwischen 0 und 2 000 bewegte, stieg unter der Steroidtherapie allmählich auf 443 000 an. Die Blut-senkung, der Haemoglobinwert sowie die Erythrocytenzahl normalisierten sich etwa gleichzeitig.

Wegen der erwarteten Regelblutung wurde AMCHA 3 Tage vor dem errechneten Termin abgesetzt und am 2. Tag nach Beginn der Menses wieder appliziert. Die Menses war von normaler Länge und Stärke.

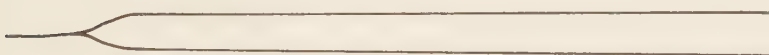
Da bei der langsam reduzierten Dosis von Solu-Decortin H die Thrombocytenwerte nicht wieder absanken und auch bei dem allmählichen Verringern der täglichen AMCHA-Dosis keine weiteren Blutungen auftraten, konnte die Patientin nach Hause entlassen werden.

Abb. 20: Thrombelastogramme vor und während der AMCHA-Therapie bei Fall XVII

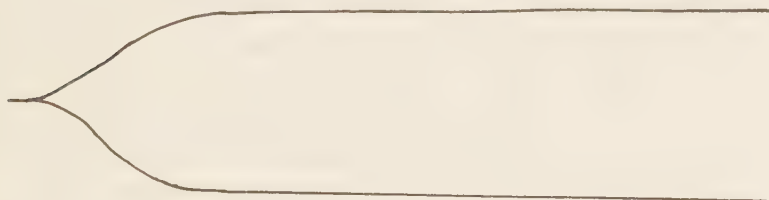
a.) TEG vor AMCHA-Medikation (Thrombopenie von 2 000)



b.) TEG am 5. Tag nach Beginn der AMCHA-Medikation von 6 Tabletten AMCHA pro die (Thrombopenie von 2 000)



c.) TEG am 3. Tag der erneuten AMCHA-Medikation von 6 Tabletten pro die (240 000 Thrombocyten)



Es handelte sich bei der Patientin um einen akuten Schub eines M. Werlhof, charakterisiert durch die Symptomatik von Thrombopenie, haemorrhagischen Blutungen und Knochenmarksbefund bei gleichzeitigem Fehlen medikamentös oder infektiös-toxischer Genese.

Das rasche Ende der Blutungserscheinungen (innerhalb von 2 Tagen) ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Wirkung von AMCHA zurückzuführen. Möglicherweise hat das gleichzeitig gegebene Gynergen die genitale Blutungsbereitschaft im Sinne einer Besserung beeinflusst. Die allgemeine Blutungsneigung blieb durch dieses Medikament sicherlich unberührt.

Fall XVIII: akute Myeloblastenleucaemie

Hierbei handelt es sich um einen 27-jährigen Gastwirt, dessen Vater mit 52 Jahren an einem Herzinfarkt verstarb.

Mit 24 Jahren hatte der Patient Mumps. Anschließend traten blaurote Flecken auf, die hauptsächlich an den Oberschenkeln und Armen lokalisiert waren. Mit 26 Jahren wurde bei ihm wegen diffuser Schmerzen im Abdomen eine Laparotomie durchgeführt. Es wurde dabei eine Peritoneal-Tuberkulose festgestellt. Der Patient erhielt daher Streptomycin, PAS und INH. Da ein halbes Jahr später eine hochgradige Anämie sowie Hepatosplenomegalie auftraten, erhielt er mehrere Transfusionen und Vitaminpräparate.

Da dabei eine akute Paramyeloblasten-Leucaemie festgestellt wurde, erhielt der Patient täglich 25 mg Scherisolon, 100 mg Puri-Nethol und 3 mal 1 Tablette Neoteben à 0,1 mg. Außerdem erhielt er jede Woche 500 ml Frischblut. Bei dieser Therapie konnte der Haemoglobinwert bei 10 g %, die Leucocytenzahl zwischen 3 bis 5 000 gehalten werden.

Jetzige Erkrankung: Es trat plötzlich eine rote, fast brettharte, leicht erhabene Infiltration in der rechten Axilla auf. Die Röntgen-Entzündungsbestrahlung zeigte zuerst eine deutliche Besserung. Bald darauf flackerte der Prozess wieder von Neuem auf. Unter nochmaligem Entzündungsbestrahlen und Gaben von 4 mal 3 Kapseln Stapenor wurde ein Abszess im Infiltrationsgebiet incidiert. Die histologische Untersuchung des entnommenen Materials ergab eine abszedierende-leucocytaere Entzündung bei massiver bakterieller Infektion sowie myeloblastäre Infiltrate in den Randgebieten.

Da 5 Stunden nach der Incision eine leichte Blutung aus dem Operationsgebiet auftrat, wurde ein Kompressionsverband nach Applikation von Thrombotuffon in das Wundgebiet angelegt. 6 Tage später kam es zu einem erneuten Durchblu-

ten des Verbandes mit einem Blutverlust von ca. 150 ml. Da die Blutung trotz Gabe von Thrombocyten-Konzentraten, Orgastyptin und Vollblut-Transfusionen nicht zum Stehen gebracht werden konnte, erhielt der Patient 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung dieses Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'45,8"	6'38,2"	8' 0,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	VI
Lysiszeit	2'44,0"

I: Wert vor AMCHA-Gabe

II:
und Werte 1/2 Stunde nach 3. bzw. 5. Tablette
III:

IV: Werte bei 6 Tabl./die, 2. und 5. Tag der
und Tabletteneinnahme
V:

VI: Wert 3 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

Die Blutung aus dem Excisionsgebiet verringerte sich nach der Gabe von AMCHA, um nach 4 Tagen völlig zu sistieren.

Im Verlauf der nächsten 2 Monate erhielt der Patient weiterhin medikamentös 25 mg Scherisolon, 100 mg Puri-Nethol, 3 mal 0,1 mg Neoteben und einmal wöchentlich eine ambulant gegebene Bluttransfusion von 500 ml Frischblut.

Dann traten erneut Sickerblutungen aus den Schleimhäuten von Mund und Nase auf. Das zentrale Sehen war praktisch völlig aufgehoben auf Grund von multiplen Fundusblutungen, insbesondere aber im Maculabereich beiderseits.

Der Patient kam mit einem Haemoglobingehalt von 5,5 g % bei 1,83 Millionen Erythrocyten zur stationären Behandlung. Der Haemoglobinwert sank sogar noch auf 4,2 g % ab. Die Thrombocytenwerte lagen auch weiterhin bei 1 000 wie schon in den vergangenen Monaten. Bei einer Blutsenkung von 50/84 war die Blutungszeit größer als 18 Minuten; die Gerinnungszeit lag bei 13 Minuten.

Unter der Gabe von Frischblut, Haemostyptica und AMCHA kam die Blutung aus dem Mund zum Sistieren, die Epistaxis trat jedoch jedes Mal nach Entfernen der Tamponade wieder verstärkt auf. Nach der zusätzlichen Gabe von Thrombocyten-Konzentraten stand aber auch die Epistaxis.

Bestimmung der Wirkung von AMCHA im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" nach erneuter Gabe von AMCHA:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'43,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	7'16,8"

	VI
Lysiszeit	3'25,8"

- I: Wert vor neuerlicher AMCHA-Applikation
 II: Werte bei 6 Tabl./die, 3., 6. und 9. Tag
 bis der Tabletteneinnahme
 IV:
 V: Wert 3. Tag nach Reduzieren der täglichen
 Dosis auf 4 Tabletten am Tag
 VI: Wert 19 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme

Nachdem die Blutungen sistierten, erhielt der Patient noch einige Transfusionen. Dann konnte er mit den Blutwerten: Haemoglobin 10,8 g %, 10 600 Leucocyten, davon 7 - 8 000 Granulocyten bei etwa 30 Formelementen aus der Myeloblastenreihe entlassen werden.

Es handelte sich bei dem Patienten, der mehrere Blutungserscheinungen bei akuter Myeloblastenleucaemie hatte, um einen besonders komplizierten Fall. Das Leiden begann mit einer operativ nachgewiesenen Mesenterialtuberkulose. Unter der üblichen, intensiven tuberkulostatischen Therapie kam es möglicherweise zu einer Allergisierung und damit zu einer Schädigung des haemopoetischen Apparates. Es bleibt die Frage offen, ob die später gefundene Myeloblastenleucaemie kausal auf die Medikamentallergie zurückgeführt werden muß oder ob sie als Zweitkrankheit zu bewerten ist.

Bei der Schwere des Leidens ist verständlich, daß die symptomatische Therapie mit Orgastypin, Vollblut-Transfusionen, Throbocytenkonzentraten und einschließlich AMCHA nur geringe und vorübergehende Besserung des Befindens und zeitweiligen Stillstand der Blutungen erzielen konnte. Durch die Puri-Nethol-Therapie mag wohl eine Verzögerung des Krankheitsablaufes erreicht worden sein, die Krankheit als solche konnte jedoch nicht beeinflußt werden.

Fall XIX: Thrombopenie bei Paramyeloblastenleucaemie

Bei der 43-jährigen Patientin handelt es sich um eine Bäuerin, deren beide Eltern an Magencarcinom verstarben. Ein Bruder der Patientin ist wegen Schizophrenie in ärztlicher Behandlung. Alle Geschwister leiden an einem allergischen Ekzem, ebenso die Patientin selbst.

Auf Grund einer Penicillin-Gabe wegen einer Schnittverletzung mit darauffolgender lokaler Entzündung und Lymphangitis entstand ein generalisiertes urticarielles Exan-

them. Das alte Akzem der Patientin flammte auf mit kleinen Hautblutungen und Bildung kleiner Blasen, die mit einem blutig-tingiertem Inhalt gefüllt waren. Die Periodenblutungen waren während dieser Zeit deutlich stärker aufgetreten, aber nicht über die übliche Zeit verlängert.

Jetzige Erkrankung: Da die Patientin beim Atmen Stechen hinter den Schulterblättern angab und eine Rippenfellentzündung festgestellt wurde, erhielt sie wiederum Penicillin-Injektionen. Sofort stellte sich wieder ein starkes allergisches Exanthem ein. Seit dieser Zeit bestand eine Neigung zu Haematomen, Zahnfleischbluten sowie häufigem Nasenbluten. Dieser Zustand verschlechterte sich so, daß die Patientin mit unstillbarem Nasenbluten in die Klinik eingewiesen werden mußte.

Zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung bestand eine schwere Anaemie mit den Blutwerten von 7,0 g % Haemoglobin und 2,02 Millionen Erythrocyten. Die Leucocytenzahl lag bei 114 200. Das Differenzial-Blutbild ergab 30 % Myeloblasten (sehr unreifzellige, atypische Elemente !), 8 % Promyelocyten, 7 % Metamyelocyten, 12 % Stabkernige, 27 % Segmentierte und 5 % Lymphocyten. Die Thrombocytenzahl lag bei 3 000.

Die akute Situation ließ sich durch symptomatische Maßnahmen beherrschen, wie: Transfusionen mit Vollblut (insgesamt 4 500 ml), Thrombocytenkonzentraten (insgesamt 1 600 ml), Gaben von 40 mg Prednisolon sowie der Hemmung der Fibrinolyse mit AMCHA (6 Tabl./die).

Die Wirkung von AMCHA wurde wieder im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" nachgewiesen:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'40,4"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	16'22,4"	5'18,2"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
- II: Wert nach 8. Tablette, 2 Std. nach Tabletteneinnahme
- III: Wert 3 Tage nach erster Tabletteneinnahme bei 6 Tabletten pro Tag
- IV: Werte 28 bzw. 46 Stunden nach der letzten und Tabletteneinnahme
- V:

Die Blutungen, besonders die Epistaxis kamen am Tage nach der ersten AMCHA-Applikation zum Stehen.

Das Sternalmarkpunktat ergab massenhaft kernhaltige Zellen, überwiegend Elemente der Granulopoese. Es handelt sich überwiegend um ganz unreifzellig-atypische Elemente, die morphologisch wie Paramyeloblasten aussahen. Es fanden sich nur spärlich Erythroblasten, Megakaryocyten und Thrombocyten fehlten fast vollständig.

Nach der Klärung der Diagnose einer Paramyeloblasten-Leucaemie versuchte man eine Stoßtherapie mit C 73 (N-diäthylen-imido-phosphonyl-N'-Phenylharnstoff), einer alkylierenden Verbindung. Es erfolgte ein Leucocyten-Abfall auf 4 800 und eine Normalisierung des Differential-Blutbildes.

Infolge der C 73-Medikation kam es zu einem starken Zellzerfall, welcher zu einer Azotämie mit Erhöhung des Harnstoff-N auf 188 %, des Kreatinins auf 7,7 mg % und der Harnsäure auf 15,1 mg % führte. Wegen der guten Nierenfunktion und großer Flüssigkeitszufuhr kam es nicht zur Ausbildung einer Urämie.

Ein erneuter Myeloblastenschub ließ sich durch einen weiteren Stoß mit C 73 nicht mehr beeinflussen. Die Leucocytenzahl stieg wieder auf 87 600 an, die haemorrhagische Diathese trat wieder in den Vordergrund. Unter Fieberanstieg und Kreislaufversagen verstarb dann die Patientin.

Die Ursache der haemorrhagischen Diathese war eine schwere Thrombopenie bei foudroyant verlaufender Myelose, die im peripheren Blutbild zunächst als chronisch-myeloische Leucaemie imponierte, im Mark dagegen als Paramyeloblastose indentifiziert werden konnte.

Das schnelle Sistieren innerhalb von 24 Stunden ist wahrscheinlich durch AMCHA erreicht worden. Die blutungshemmende Wirkung der Thrombocyten-Konzentrate hat wahrscheinlich nur eine geringe Wirkung gehabt, da ein wirklicher Thrombocytenanstieg erst nach Beenden der Blutungen eintrat.

Fall XX: Pancytopenie unklarer Genese

Hierbei handelt es sich um eine 25-jährige Hausfrau. In ihrer Familie sind keine schwerwiegenden Krankheiten bekannt. Sie selbst hatte mit 5 Jahren einen hochfieberhaften Infekt, bei dem sie auch Lähmungserscheinungen hatte, die sich aber kurz darauf wieder völlig zurückbildeten. Mit 22 Jahren hatte sie eine normale Entbindung.

Mit 23 Jahren wurde bei der Patientin, da eine Mensis nicht aufhörte, eine diagnostische Abrasio durchgeführt. Damit stand die Blutung zunächst, trat jedoch einige Tage später in gleicher Stärke auf.

Aus der nur mühsam zu erhebenden Anamnese (Patientin war Griechin) ging folgender weiterer Verlauf hervor: Bei der Blutung hatte sich eine schwere Anaemie entwickelt, weswegen sie mehrere Bluttransfusionen erhielt. Auf diese reagierte die Patientin mit Schüttelfrost, Temperaturen und einem Sklerenikterus. Am folgenden Tag sei eine Thrombose im linken Bein aufgetreten. Im Laufe der nächsten Wochen entwickelten sich Abszesse im Unterschenkel, die dann aufbrachen und Eiter entleerten (Osteomyelitis?). Im Laufe der Zeit entwickelte sich an diesem Bein ein pes equino-varus.

Jetzige Erkrankung: Da spontan blaue Flecken auftraten und die Periodenblutung wieder verstärkt war, wurde die Patientin erneut klinisch behandelt. Dabei fand sich eine Thrombopenie von 28 000 bei 4 500 Leucocyten und einem Differential-Blutbild von 2 % Stabkernigen, 15 % Segmentierten und 82 Lymphocyten. Die Erythrocyten zeigten Polychromasie, Anisocytose und toxische Granulationen. Daher erhielt die Patientin mehrere Vollbluttransfusionen und 60 mg Cortison/die.

Nach einem 4-monatigen häuslichen Aufenthalt kam die Patientin mit den gleichen, oben beschriebenen Symptomen wieder in die Klinik. Die Leucocyten waren in der Zwischenzeit auf 1 550 herabgesunken bei einem Differentialblutbild von 35 % Segmentierten und 61 % Lymphocyten. Das Serumeisen war auf 218 Gamma % erhöht; die Thrombocytenzahl betrug 30 000, die Blutsenkung 38/88. Die Serumelektrophorese ergab 46,5 rel. % Albumine, Alpha₁ 6,5 rel. %, Alpha₂ 5,8 rel. %, Beta 12,2 rel. % und Gamma 29 rel. %. Die Blutungszeit betrug 10 Minuten bei einer Gerinnungszeit von 1 Minute und 18 Sekunden.

Bei der durchgeführten Beckenkammbiopsie fand man eine völlige Aufhebung der normalen Markstruktur. Überall waren die Zellen mit einem ziemlich feinmaschig-gleichmäßigem Netz von argyrophilen Fibrillen umgeben. Die Granulo- und Erythropoese war bis auf kleine herdförmige Bezirke zusammengedrängt.

Die Patientin erhielt täglich 60 bis 80 mg Urbason, 1 Tablette Aconcen, 3 mal 1 Tablette Baycillin 400, 3 mal 10 gtt. Methergin und 3 mal 1 Tablette Primosiston.

Da sich unter der Urbason-Therapie ein Steroid-Diabetes entwickelte, mußte man die Dosis auf 20 mg pro die reduzieren. Das hatte zur Folge, daß die Thrombocytenwerte, die man bis dahin zwischen 30 bis 50 Tausend halten konnte, auf 2 000 absanken. Damit schob sich die haemorrhagische Diathese wieder in den Vordergrund. Daher erhielt die Patientin 6 Tabletten AMCHA/die.

Die Wirkung dieses Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'35,4"	2'28,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	9' 0,4"

	VI
Lysiszeit	1'39,2"

- I: Wert vor AMCHA-Gabe
 II: Wert 3 Stunden nach 1. Tablette
 III: Werte bei 6 Tabl./die, 3. und 8. Tag
 und
 IV: der Therapie
 V: Wert bei unbekannter Menge an Tabletten
 (ca. 3 Tabletten)
 VI: Wert 1 Woche nach Absetzen des Medikamentes

In der Folgezeit verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin kontinuierlich. 2 Tage, nachdem die Patientin die Tabletten nicht mehr regelmäßig eingenommen hatte, traten erneute Blutungen im Mund auf, einen Tag später trat wieder Epistaxis auf. 5 Tage später verstarb die Patientin.

Es handelte sich bei der Patientin mit großer Wahrscheinlichkeit um eine, histologisch gesicherte, chronische Knochenmarkschädigung unklarer Genese mit nachfolgender Pancytopenie und daraus folgender haemorrhagischen Diathese.

Eine definitive Klärung des schweren Krankheitsbildes konnte nicht erfolgen, zumal auch eine Sektion von den Angehörigen verweigert wurde.

Erst unter der Gabe von AMCHA gelang es, die Blutungen zum Stehen zu bringen. Als das Medikament nicht mehr regelmäßig eingenommen wurde und somit die Fibrinolyse nicht mehr vollständig gehemmt war, traten erneute Blutungen auf.

Fall XXI: Hypersplenismus mit splenohepatischer Markhemmung bei einer Lebercirrhose

Hierbei handelt es sich um einen 58-jährigen städtischen Angestellten, der als Kind 2 mal eine Lungenentzündung hatte, sonst aber immer gesund war.

Jetzige Erkrankung: Vor einem Jahr verspürte der Patient eine sich verstärkende Müdigkeit und Leistungsminderung. Seit der gleichen Zeit trat gehäuft Epistaxis auf. Da bei der Untersuchung ein hochpathologischer Bromthaleintest festgestellt wurde, erfolgte die Krankenhausaufnahme. Bei der Untersuchung fand man eine Milzschwellung, die den Rippenbogen um etwa 2 Querfingerbreite überragte.

Die Blutsenkung lag bei 8/20; in der Elektrophorese waren die Gamma-Globuline auf 28 rel. % erhöht bei einer Verminderung der Albumine auf 45 rel. %. Bilirubin war auf 1,8 mg %, die Serumfermentaktivität nur leicht erhöht (SGOT 32 IE, SGPT 22 IE). Neben einer erheblichen Erhöhung des Serumeisens auf 224 Gamma % lag eine Leucopenie von 3 700 und eine Thrombopenie von 17 000 bei einer Prothrombinzeit von 41 % vor.

Das Sternalmarkpunktat ergab eine relative Hyperplasie der Erythropoese ohne Erklärung der Granulo- und Thrombocytopenie.

Die Laparoskopie ließ den Verdacht auf eine chronische Hepatitis aufkommen mit fraglich beginnendem Umbau und beginnender portaler Hypertension bei außerdem deutlicher

Milzvergrößerung. Die Splenoaortographie bestätigte den laparoskopischen Befund der Lebercirrhose auf Grund der rarefizierten und starken Erweiterungen des intrahepatischen Gefäßsystems und der starken Erweiterung der Vena hepatica mit einem Umgehungskreislauf über die Vena gastr. brevis zum distalen Oesophagus.

Der Patient erhielt zu dieser Zeit 3 mal 1 Ampulle Hepa-grisevit-forte pro Woche, 2 mal 10 Tropfen Konaktion pro Tag sowie einige Frischbluttransfusionen.

Da man den Hypersplenismus mit splenohepatischer Markhemmung für die Ursache der Granulo- und Thrombocytopenie hielt, entschloß man sich zur Splenektomie. Intraoperativ kam es zu erheblichen Blutungen. Trotz exakter Blutstillung kam es unmittelbar nach der Operation zu einer flächenhaften Nachblutung aus dem ehemaligen Milzbett. Daher wurde 4 Stunden nach der Operation eine Re-Laparotomie durchgeführt, um die Blutung mit lokal-haemostyptischen Maßnahmen zum Stehen zu bringen. Außerdem erhielt der Patient 1 500 ml Frischblut, 500 ml Frischplasma, 250 ml Thrombocytenkonzentrat, 4 mal 50 000 KIE Trasylol, 4 Gramm e-ACS, 10 ml PPSB-10 und 8 mg Alloferin.

Da trotz all dieser Maßnahmen die Blutung weiterhin bestand, erhielt der Patient 10 ml ($\pm$ 1,0 Gramm) AMCHA (Bay 3517) i. v. Wenige Stunden später kam die Blutung zum Stehen. In den folgenden Tagen erhielt er dann zuerst 15, dann 10 ml AMCHA i. v., und zwar in Portionen von jeweils 5 ml.

Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	5' 3,6"	gr. 24 ^h	8'13,4"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	VI	VII	VIII
Lysiszeit	gr. 24 ^h	6'20,4"	1'44,2"

- I: Wert vor AMCHA-Injektion; Patient hatte vorher Trasylol und e-ACS
- II: Wert 2 Stunden nach Injektion von 10 ml AMCHA
- III: Wert 14 Stunden nach erster AMCHA-Injektion von 10 ml
- IV: Werte bei 15 ml AMCHA i. v. pro die, 3 bzw. und 5 Stunden nach der Applikation; zweiter bzw. V: 4. Tag der AMCHA-Applikation
- VI: Wert bei 10 ml AMCHA i. v. pro die, 4 Stunden nach Injektion von 5 ml
- VII: Wert 31 Stunden nach letzter Applikation
- VIII: Wert 5 Tage nach letzter Injektion von AMCHA

Der postoperative Heilungsverlauf war zunächst komplikationslos. Die Leucocytenzahlen stiegen auf 16 000, die Thrombocytenzahlen stiegen langsam auf 108 000 an, die einzelnen Gerinnungsfaktoren näherten sich dem Normalbereich. Der Harnstoff-N, der postoperativ auf 52,5 mg % angestiegen war, sank wieder auf 27,5 mg % ab.

Am 10. Tag post operationem kam es zu einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Subileus-Zustand und raschem Anstieg des Harnstoff-N bis auf 163 mg % bei fortschreitender Verschlechterung der Leberfunktion. Am 11. Tag trat ein ganz akutes Kreislaufversagen ein, bei dem der Patient ad exitum kam. Die Blutung stammte aus einer frisch perforierten, submucös gelegenen Oesophagus-varice.

Es handelte sich bei dem Patienten nach klinischen Befunden um eine floride Lebercirrhose mit einem Hypersplenismus mit splenohepatischer Markhemmung.

Da die Blutung aus dem Operationsgebiet erst bei Gabe von AMCHA zum Sistieren kam, scheint dieses Medikament die Besserung hervorgerufen zu haben. Die Unwirksamkeit von Trasylol und e-ACS muß darauf zurückgeführt werden, daß mit ihnen der Fibrinolyse-Inhibitoren-Spiegel im Blut des Patienten nicht in der wirksamen Höhe erreicht wurde.

Fall XXII: Myelopathie unklarer Genese

Hierbei handelt es sich um eine 60-jährige Hausfrau, deren Mutter an Asthma litt und mit 75 Jahren verstarb. Der Vater wurde 82 Jahre alt. Die Patientin selbst hatte mit 10 Jahren eine Gelbsucht, mit 37 Jahren eine Lungen- und trockene Rippenfellentzündung, mit 45 Jahren ein Magengeschwür und mit 49 Jahren eine Nervenentzündung beider Arme.

Jetzige Erkrankung: Vor etwa einem Jahr traten erstmals blaue Flecke 14 Tage lang auf. Einige Monate später klagte die Patientin über zunehmende Leistungsminderung, Atemnot, Müdigkeit und Inappetenz. Der Stuhl war schwarz verfärbt. Bei einem unauffälligen weißen Blutbild zeigte sich eine Anaemie von 7,3 g % Hb. Das Gesamtbilirubin im Serum war nicht erhöht.

Die Patientin erhielt mehrere Bluttransfusionen. Nach der 4. Transfusion kam es akut zum Auftreten blauer Flecken, besonders an den Unterschenkeln, im Bereich der Knie-, Hals- und Rumpfpartien. Auch die Mundschleimhaut zeigte petechiale Blutungen. Der Stuhl war wieder schwarz verfärbt. Ein darauf durchgeführter Gerinnungsstatus zeigte normale Verhältnisse, jedoch fand sich eine Thrombopenie von 3 600.

Eine Knochenmarkpunktion ergab, daß keine Megakaryocyten im Differenzierungsbereich nachweisbar waren. Die Erythropoese war als Ausdruck der Blutungen massiv gesteigert. Im Szintigramm zeigte sich die Milz auf das Doppelte vergrößert. Die Patientin erhielt Siluben, Urbason, Hespidon, Isocillin und Rekawan.

Unter relativem Wohlbefinden wurde sie wieder entlassen, kam aber 3 Wochen später mit dem gleichen Zustandsbild wieder zur Aufnahme. Der weitere klinische Verlauf war jetzt durch die zunehmende Panmyelophthase mit jetzt deutlicher Verminderung der Granulopoese gekennzeichnet.

Da bei der Patientin nun auch Blutungen aus der Harnblase auftraten, erhielt sie e-ACS. Kurz darauf traten Ureter-Koliken auf mit Abgang von Blutkoagula. Daher wurde dieses Medikament durch Trasylol (100 000 KIE in 24 Stunden mittels Dauertropf) ersetzt, welches nicht Nieren-gängig ist. Außerdem erhielt sie alle 2 Stunden eine Ampulle Tachostyptan und mehrere Throbocytenkonzentrate, unter denen die Thrombocytenwerte wieder auf 7 000 anstiegen. Der Haemoglobinwert konnte mit Hilfe von Frischblut wieder auf 11,6 g % angehoben werden.

Da die Haematurie fast abgeklungen war, erhielt die Patientin in der Folgezeit 6 Tabletten AMCHA pro die statt Trasylol.

Die Wirkung wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'39,4"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	5'13,5"

	VI
Lysiszeit	6'10,0"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
II: Werte 3., 6. bzw. 10. Tag nach Beginn der
bis Applikation von 6 Tabl. AMCHA/die
IV:
V: Werte bei 3 Tabletten AMCHA pro Tag, 2.
und bzw. 5. Tag nach Reduzieren der täglichen
VI: Dosis auf 3 Tabletten

Um den genauen Spiegel des Medikamentes im Blut der Patientin festzustellen, wurde bei den Werten II bis IV eine quantitative Bestimmung durchgeführt:

Plasmaverdünnung	II	III	IV
1 : 1	4'18,5"	6' 4,2"	7'52,8"

An der quantitativen Bestimmung zeigt sich wieder ein geringer Akkumulationseffekt von AMCHA.

In den folgenden Tagen trat dann keine Erythrocyturie mehr auf, auch die Melaena endete. Spontane petechiale Blutungen und Haematome erschienen nicht mehr. Daraufhin wurde nach 3 Wochen die Dosis von AMCHA auf 3 Tabletten reduziert, später, da keine weiteren Blutungen auftraten, ganz abgesetzt.

Es handelte sich bei der Patientin um eine Myelopathie unklarer Genese mit starker Reaktion des Retikulums und Hypoplasie der Granulo- und Thrombopoese mit daraus folgenden massiven Blutungen.

Die Therapie mit den genannten Fibrinolyse-Inhibitoren hat wahrscheinlich die Blutungen zum Stehen gebracht. Unter der AMCHA-Therapie kamen auch die restlichen Blutungserscheinungen, wie die Melaena und die Hautblutungen zum Stehen. Die Therapie mit AMCHA wurde solange fortgesetzt, bis die Thrombocytenzahlen sich wieder erhöhten. Während dieser Zeit kam es zu keinen weiteren Blutungen. Diese Tatsache ist wahrscheinlich auf das Medikament zurückzuführen.

Fall XXIII: Panmyelophthase

Es handelt sich hierbei um eine 44-jährige Hausfrau, deren Vater mit 63 Jahren durch einen Herzinfarkt verstarb. Mit 25 Jahren wurde bei der Patientin nach vorausgegangener Röntgenbestrahlung eine Lymphknotenextirpation links am Hals vorgenommen. Mit 25 und 33 Jahren hatte sie eine chronische Pneumonie. Seit 16 Jahren leidet die Patientin ständig an Kreuzschmerzen und nahm daher diverse Medikamente ein.

Jetzige Erkrankung: Vor 5 Jahren wurde die Patientin wegen schwerer Anaemie stationär behandelt. Plötzlich traten am ganzen Körper blaue Flecken auf. Außerdem entstand ein Ikterus und Menorrhagien. Das Sternalmarkpunktat ergab ein sogenanntes aplastisches Syndrom, das sich durch eine deutliche Produktionsstörung bei gesteigerter Haemolyse auszeichnet. Nach längerem Wohlbefinden wurde die Patientin jetzt mit den obengenannten Symptomen wieder eingeliefert. Außer den oben beschriebenen Symptomen hatte sie jetzt noch schwere gynäkologische Blutungen.

Neben einer Thrombocytenerniedrigung auf 3 000 bestand eine ausgeprägte Anaemie von 5,6 g % Haemoglobin bei 1,53 Millionen Erythrocyten und einem Hb_E von 36,5 g %. Es bestand eine Leucopenie von 1 100, die sich prozentual verteilte auf: 94 % Lymphocyten und 6 % Monocyten bei Fehlen von jeglichen segmentierten Formen. Entsprechend der Blutsenkungs-Erhöhung auf 75/151 zeigte die Serumelektrophorese eine Gamma-Globulin-Vermehrung auf 30 rel. % bei einer Albuminerniedrigung auf 46,6 rel. %. Außerdem bestand ein erhöhter Serumeisen-Spiegel von 240 Gamma %, ohne daß sich sonstige Zeichen der Haemolyse finden liessen.

In den ersten Tagen erhielt die Patientin 60 mg Urbason, Dann mußte aber, obwohl noch kein nennenswerter Thrombocytenanstieg erreicht werden konnte, die Dosis stark re-

duziert werden, da sich ein Diabetes einstellte. Außerdem erhielt sie 2 Tage lang 3 mal 1 Tablette Primosiston, im Anschluß daran für einen Tag 20 gtt. Methergin. Unter der Gabe von insgesamt 2 500 ml gewaschener Erythrocyten stieg das Haemoglobin bald auf 12,1 g %, die Erythrocytenzahl auf 3,58 Millionen an.

Außerdem erhielt die Patientin 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro die. Die Wirkung dieses Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" nachgewiesen.

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'42,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	VI	VII	VIII	IX	X
Lysiszeit	gr. 24 ^h	2'40,2"	1'45,2"	gr. 24 ^h	2' 0,4"

	XI
Lysiszeit	1'43,8"

I: Wert vor AMCHA-Gabe

II:
bis VI: Werte während 6 Tabl./die, 2., 4. und 6 Tag der Tabletteneinnahme

VII:
und VIII: Werte 3 und 5 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

IX: Wert vom 2. Tag der erneuten Tabletteneinnahme von 6 Tabletten AMCHA pro die

X:
und XI: Werte 3 und 4 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

Weiterer Verlauf: Am 4. Tag nach der AMCHA-Applikation endete die Blutung. Weitere Haematome traten nicht mehr auf. Die Leucocytenzahl stieg auf 2 450 an, wobei im Differential-Blutbild eine Zunahme der myeloischen Zellen auf insgesamt 44 % zu beobachten war.

Interkurrent waren wegen der leichten Anaemie insgesamt 6 weitere Transfusionen notwendig.

Wegen der zum normalen Zeitpunkt eintretenden Regel wurde erneut AMCHA gegeben. Die Regelblutung sistierte nach 3 Tagen. Nach einem Thrombocytenanstieg auf 36 000 und einer relativen Normalisierung des Differential-Blutbildes wurde die Patientin entlassen.

Es handelte sich bei der Patientin um eine seit 5 Jahren bekannte Panmyelophthase sowie einem jetzt idio-pankreatischen Diabetes nach Steroidbehandlung.

Möglicherweise haben die Medikamente Primosiston und Methergin die genitalen Blutungen im Sinne einer Abschwächung beeinflusst. Die anderen Blutungserscheinungen scheinen aber sicherlich durch die Therapie mit AMCHA zum Sistieren gebracht worden zu sein. Auch die nächste, normal eintretende Mensis war, wohl auf die Therapie mit AMCHA begründet, wieder in der normalen Stärke und Länge.

Zusammenfassend kann über 13 beschriebenen Krankheitsfälle gesagt werden:

Es konnte bei allen Patienten mit der verwendeten Dosierung von 6 Tabletten AMCHA oder der entsprechenden Dosis AMCHA i. v. bei täglicher Gabe eine vollständige Fibrinolyse-Inhibition erreicht werden.

Es ist naturgemäß schwer, den graduellen Wirkungsanteil von AMCHA zu fixieren, weil ja die Klinik bei dem Ernst und der Schwere der Erkrankungen eine vielseitige Therapie einzuleiten gezwungen war. Es steht jedoch fest, daß die

Blutungserscheinungen innerhalb von 1 bis 5 Tagen, nur in einem Fall (Fall XV) erst nach 9 Tagen, soweit zurückgingen, daß makroskopisch keine Blutungen mehr sichtbar waren. Der Anstieg der Thrombocytenwerte konnte immer erst später oder teilweise überhaupt nicht erzielt werden.

Die spezielle Wirkung von AMCHA auf den Blutungsstop kam bei der Verlaufsschilderung der Krankheitsbilder Nr. XIII, XVII, XIX, XXI, XXII und XXIII deutlich zum Ausdruck in Form einer Dauerwirkung. Bei den Fällen Nr. XV, XVIII und XX erfolgte eine Besserung im Sinne des Sistierens der Blutungen, solange die Fibrinolyse komplett gehemmt war. Die Fälle Nr. XVI und XVIII waren durch kurzzeitiges, erneutes Auftreten von Blutungen gekennzeichnet, obwohl die Fibrinolyse komplett gehemmt war. Nur Fall XIV blieb von jeglicher Therapie unbeeinflußt.

Die Wirkung von AMCHA läßt sich am besten bei Fall XV zeigen. Bei der Patientin kam es innerhalb kürzester Zeit zum Sistieren der Blutungen. Obwohl die Thrombocytenzahl weiterhin bei 1 000 lag, wurde das Medikament abgesetzt. Nachdem die Fibrinolyse nicht mehr gehemmt war, kam es zu erneuten Blutungen, die sofort sistierten, nachdem die Fibrinolyse wieder voll gehemmt war. Beim Umstellen auf PAMBA, mit dem keine totale Fibrinolyse-Inhibition erreicht wurde, traten wiederum Blutungserscheinungen auf, die bei erneuter kompletter Lysis-Inhibition durch AMCHA verschwanden.

Außerdem zeigte sich, daß ein Erfolg bei diesen Fällen von Thrombopenien erst eintritt, wenn die Fibrinolyse komplett gehemmt ist. Solange die Thrombocytenwerte weit unter der Norm lagen, mußte beim Absetzen der Fibrinolyse-Inhibitoren mit erneuten Blutungen gerechnet werden (Fall XV, XVIII, XIX und XX).

Das Erbrechen bei Fall XIV konnte nicht als Nebenwirkung von AMCHA gewertet werden, da es schon vor der Therapie bestand und sogar während der Therapie von AMCHA verschwand. Möglicherweise waren jedoch die Ureterkoliken von Patient XIV auf die Therapie mit AMCHA zurückzuführen. Es besteht die Annahme, daß die abgehenden Blutkoagula durch die Urokinase nicht mehr aufgelöst werden konnten und somit zu den Koliken führten.

Gruppe IV:

=====

Blutungserscheinungen durch verschiedene Ursachen (postoperative Blutungen, Haematurie bei Prostata-Carcinom, Glaskörperblutungen, Haemarthros bei Carcinom)

Fall XXIV: postoperative hyperfibrinolytische Blutung

Es handelt sich um einen 55 Jahre alten Landwirt. Er hatte einige Unfälle mit Frakturen von Armen und Rippen. Sonst war er nie ernstlich krank. Die Mutter starb an einer Lungenentzündung; der Vater hatte einen Hodenbruch.

Jetzige Erkrankung: Bei dem Patienten bestand seit 5 Jahren ein Hodenbruch, der ständig an Größe zunahm. Er erlitt infolge eines Verkehrsunfalles eine Oberschenkelfraktur rechts, die dann operativ (Künscher-Nagel) versorgt wurde. Während dieser Krankenhauszeit bemerkte der Patient beim Stuhlgang ein plötzliches, schmerzhaftes Größerwerden des Bruchsackinhaltes. Daher wurde eine Hernien-Operation durchgeführt.

Intraoperativ wurde bereits eine auffallende Blutungsneigung festgestellt. Jedes kleinste Gefäß mußte gesondert gefaßt und unterbunden bzw. elektrokoaguliert werden. Vom Operateur wurde angenommen, daß es sich um den Ausdruck einer Sklerose handelte. Da trotz sorgfältiger und mühsamer Blutstillung weiterhin eine Sickerblutung bestand, wurde eine Redondrainage eingelegt.

Postoperativ erhielt der Patient täglich 500 ml Lävulose und 10 Mega Penicillin. Außerdem erhielt er Bepanthen, Prostigmin und Allional (jeweils 2 Tabletten) sowie Dolviran und Atosil (jeweils 4 Tabletten) im Verlaufe der ersten 10 Tage nach der Operation.

Da sich aber inzwischen ein Haematom im Wundbereich, insbesondere ein stärkeres Skrotalhaematom ausgebildet hatte, wurde die Wunde 10 Tage nach der Operation gespreizt. Dabei trat eine starke Blutung auf. Es war auffallend, daß keinerlei Tendenz zu einer Blutgerinnsel-Bildung bestand; die massive Blutung wurde in den folgenden 4 Tagen mit insgesamt 3 500 ml Frischblut, 100 ml Fibrinogen und 200 ml antihäemophilem Plasma bekämpft. Außerdem wurde eine Untersuchung der Gerinnungsfaktoren durchgeführt. Im TEG zeigte sich eine "Thrombuserschlaffung", die für eine Hyperfibrinolyse sprach. Dafür sprach auch die auf 85 Sekunden (normal 100 Sec.) verkürzte Lysiszeit im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Test".

Aus diesem Grund erhielt der Patient 6 Tabletten AMCHA (Kabi) pro Tag. Die Wirkung des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV
Lysiszeit	1'24,6"	18'57,2"	8'16,4"	1'41,4"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
- II: Wert bei 6. Tablette AMCHA
- III: Wert bei Reduzierung der täglichen Dosis
auf 3 Tabletten (2. Tag)
- IV: Wert 3 Tage nach letzter Tabletteneinnahme

Die Blutung kam am ersten Tag der AMCHA-Medikation zum Stehen. Der Patient erhielt noch weitere 3 Tage lang 6, dann für 2 Tage 3 Tabletten. Der Haemoglobinwert, der auf 10,9 g %, und der Haematokritwert, der auf 26 % herabgesunken war, normalisierten sich im Laufe der nächsten Tage. Die Thrombocyten lagen die ganze Zeit im Normalbereich.

Es handelte sich bei dem Patienten um eine Blutung nach zwei kurz aufeinander folgenden Operationen, deren Ursache wohl eine Hyperfibrinolyse war. Es ist anzunehmen, daß die erste Operation zu einer Sensibilisierung (?) und Neigung zu einer Hyperfibrinolyse geführt hat, die dann nach der zweiten Operation durch eine schwere Blutung manifestiert wurde. Die Annahme einer Hyperfibrinolyse begründet sich auf die verkürzte Plasma-Recalcifizierungs-Lysiszeit und den TEG-Veränderungen (s. o.) bei Fehlen jeglicher haematologisch-haemostaseologischer Veränderungen. Auffälligerweise konnte der Nachweis von Fibrin- oder Fibrinogen-Abbauprodukten im peripheren Blut nicht erbracht werden.

Als ein weiterer Punkt, der für eine Hyperfibrinolyse sprach, war die Tatsache, daß die Blutung sofort nach Beginn der Therapie mit dem Fibrinolyse-Inhibitor AMCHA sistierte.

Fall XXV: Haemorrhagische Diathese infolge einer
Schockniere

Hierbei handelt es sich um einen 58 Jahre alten Zimmermann, der nie nennenswert krank war. Seit 4 Jahren hatte er zunehmende Beschwerden beim Wasserlassen.

Jetzige Erkrankung: Der Patient wurde zur Prostata-Resektion stationär aufgenommen. Diese wurde suprapubisch durchgeführt. Da postoperativ eine stärkere Nachblutung einsetzte, wurde die Operationsstelle 6 Tage später nochmals eröffnet und ein Ballonkatheter in die Prostata-Loge eingeführt. In den nächsten Tagen kam der Patient in die Anurie. Es wurde festgestellt, daß die Harnblase mit Blutkoagula ausgefüllt war. Daraufhin wurde der Patient in die Universitäts-Klinik verlegt, nachdem sein Sero-Harnstoffgehalt auf 143 mg % angestiegen war bei Verminderung des Haemoglobins auf 47 %.

Bei der Aufnahme zeigte sich ein blasser, leicht ikterischer Patient. Es fand sich ein angedeutetes Palmarerythem, einige Spidernaevi und ein angedeuteter Pfortader-Umgehungskreislauf. Das Abdomen war erheblich gebläht. Darmgeräusche fehlten total. Der Patient blutete leicht aus der entzündeten Operationswunde.

Anfangs erhielt der Patient täglich 1 000 ml Frischblut, 1 Gramm Paraxin, 1,5 mg Prostigmin und 10 mg Konaktion. Der Blutdruck, der auf 80/40 herabgesunken war, stieg unter Gabe von 20 ccm 10 % NaCl auf 115/80 an. Nach der ersten Haemodialyse war der Patient wieder psychisch aufgeheitert. Es kam wieder zu einer geringen Diurese (Tagesharmenge 350 ml). Im Urinsediment fanden sich massenhaft Erythrocyten. Gleichzeitig waren auch wieder Darmgeräusche zu hören. Außer der Blutung aus dem Wundbett trat jetzt noch makroskopisch Blut im Stuhl auf. Das TEG mit Werten von $r = 6'$, $k_1 = 11'$ und $m_E = 54$ zeigte eine starke Thrombuserschaffung, die für eine Hyperfibrinolyse sprach. Des-

halb erhielt der Patient täglich ein Gramm AMCHA i. v. nach einer Initialdosis von 2 Gramm AMCHA i. v. Eine höhere Erhaltungsdosis war nicht notwendig, da der Patient praktisch nicht ausschied.

Der Blutspiegel des Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" und auch quantitativ bestimmt:

Plasmaverdünnung	I	II	III	IV	V
unverdünnt	1'32,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1		3'16,4"	12'18,8"	gr. 24 ^h	4' 2,0"
1 : 5				7'18,4"	

I: Wert vor AMCHA i. v.

II: Werte nach 2., 3. bzw. 4. Gramm AMCHA i. v.,
bis jeweils 4 Stunden nach der Injektion

IV: Wert nach insgesamt 6 Gramm AMCHA, 2 Stunden
nach Haemodialyse

Weiterer Verlauf: In den nächsten Tagen kam es zu Ausbildung einer Parotitis beiderseits wohl als Zeichen der Resistenzlosigkeit. Sie wurde mit Reverin, Röntgenbestrahlung und Gamma-Globulinen behandelt.

Obwohl nun die Urinmenge täglich zunahm, kam es wiederum zu einem Harnstoffanstieg bei einer Kalium-Erniedrigung auf 3,8 mval/l. Daher wurde erneut eine Haemodialyse durchgeführt. Dabei kam der Patient in einen Kollaps. Gleichzeitig traten Pharynx- und Schleimhautblutungen auf. Der Kollaps wurde mit Volumenauffüllung und Arterienol beherrscht.

Die Thrombocytenwerte lagen jetzt bei 15 000.

Gleichzeitig kam es zu einer Verschlechterung der Leberfunktion. Die Elektrophorese zeigte bei einem Gesamteiweiß von 5,18 g % 33 rel. % Albumine, 6 rel. % Alpha₁, 8 rel. % Alpha₂, 10 rel. % Beta und 43 rel. % Gamma-Globuline!

Wiederum traten Teerstühle auf. Zeitweilig wurde der Patient wach, war dann jedoch wieder nicht ansprechbar und motorisch unruhig.

Am folgenden Tag wurde ein Temperatur-Anstieg auf 38° C verzeichnet, der auf eine beginnende Bronchopneumonie zurückzuführen war. Zwei Tage später traten zahlreiche Extrasystolen auf; die Temperatur stieg auf 40,2° C an. Der Patient kam wieder in ein tiefes Coma. Die rechte Pupille war kleiner als die linke. Beide zeigten keine Reaktionen. Da die Inspiration durch Schleimverlegung der Atemwege erschwert war, wurde abgesaugt.

Wiedrum bestand eine Hypernatraemie, und es wurde eine weitere Haemodialyse durchgeführt. Dabei kam es zu einem linksseitigen Krampfanfall. Wegen Verdachts auf eine Hirnblutung wurde eine Liquorpunktion durchgeführt. Das Punktat erhielt jedoch weder makroskopisch noch mikroskopisch Erythrocyten.

Dann kam der Patient, der weiterhin bewußtlos blieb durch Atemlähmung und Kreislaufversagens ad exitum.

Es handelte sich bei dem Patienten um eine haemorrhagische Diathese infolge einer Schockniere nach einer Prostataoperation mit Wundvereiterung. Es bestanden noch ein reflektorischer, vielleicht lokal-peritonitischer Ileus und eine Lebercirrhose.

Der Patient sprach zuerst ausgezeichnet auf die Therapie mit AMCHA mit einer Regression der Blutungserscheinungen an. Später jedoch, als die Thrombocytenwerte auf Werte um 10 000 herabgesunken waren, kam es zu erneuten Blutungen. Diese traten besonders stark während und kurz nach

der Haemodialyse auf, was damit zu erklären wäre, daß dabei die Höhe des AMCHA-Blutspiegels erheblich absank.

Fall XVI: Makrohaematurie infolge eines Prostatacarcinoms

Hierbei handelt es sich um einen 60-jährigen Rentner, dessen Bruder an einem Kehlkopf-Carcinom verstarb. Aus seiner Anamnese ist zu erfahren, daß er im Krieg eine schwere Schnittverletzung an der rechten Hand erlitt, die eine starke Bewegungseinschränkung hinterließ. Außerdem war das Nasenbein mehrfach gebrochen. Die Nasenatmung war dadurch dauernd schwer beeinträchtigt.

Jetzige Erkrankung: Vor 1 1/4 Jahren kam es nach vorausgegangener starker Obstipation und nach dysurischen Beschwerden zu einer Harnsperrre. Es wurde deshalb eine Blasenfistel angelegt. Da alle Befunde für ein Prostata-Carcinom sprachen, wurde eine Prostata-Biopsie vom Rectum aus vorgenommen und gleichzeitig bei dem Patienten eine bilaterale Orchidektomie durchgeführt. Die Histologie der Prostata-Biopsie ergab ein solides, kleinzelliges Prostata-Carcinom. Einige Wochen später wurde von der Harnröhre aus der Tumor soweit reseziert, daß eine restharnfreie Blasenentleerung möglich war. Von diesem Zeitpunkt an erhielt der Patient alle vier Wochen eine Implantation von 125 mg Cyren A i. m..

Nach einem halben Jahr relativer Beschwerdefreiheit wurde der Urin vorübergehend blutig. Im Urin fanden sich Fibrinflocken. Außerdem begann der Patient über ununterbrochene Schmerzen in der Tiefe unterhalb der rechten Leiste zu klagen. Besonders in aufrechter Haltung traten am rechten Bein starke Ödeme auf. Eine rectale Untersuchung ergab, daß das kleine Becken vollständig tumorös ausgemauert war. Röntgenologisch zeigten sich mehrere Metastasen im linken Oberschenkelkopf.

Die Blutsenkung war auf 50/85 erhöht, die saure Phosphatase auf 14,0 HE. Die alkalische Phosphatase lag bei 8,7 HE. In der Folgezeit erhielt der Patient täglich ein Gramm Honvan.

Da der Patient wieder eine starke, schmerzlose Haematurie bekam, wurde eine transurethrale Koagulation des blutenden Gefäßes durchgeführt.

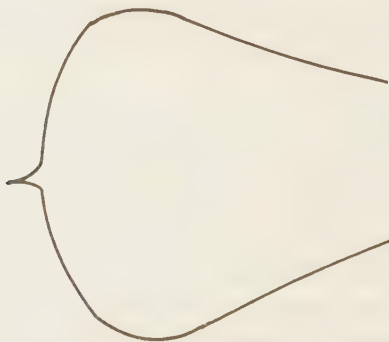
Sechs Wochen später wurde der Patient wiederum wegen starker Haematurie stationär aufgenommen. Er erschien gegenüber seinem sonstigen Auftreten psychisch etwas alteriert.

Die saure Phosphatase, die unter der Honvan-Therapie auf 4,2 HE abgesunken war, stieg wieder auf 12,4 HE an.

Das Haemoglobin sank auf 8,1 g % ab, konnte jedoch mit Bluttransfusionen wieder auf 10,7 g % angehoben werden. Die Haematurie hielt jedoch weiterhin an.

Im TEG zeigte sich eine erhebliche Thrombuserschaffung, die als Hyperfibrinolyse gedeutet wurde (s. Abb. 21). Die Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Zeit war auf 89 Sec. (normal 100 Sec.) verkürzt. Aus diesem Grund erhielt

Abb. 21: TEG von Patient XXVI vor der Applikation von AMCHA



der Patient 6 Tabletten AMCHA (Bayer-Leverkusen). Die Wirkung dieses Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'29,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

I: Wert vor AMCHA-Applikation

II: Wert 1/2 Stunde nach Injektion von 1 1/2 Gramm AMCHA

III: Wert 3. Tag bei Gabe von 6 Tabletten AMCHA/die

IV: Wert beim Ausschleichen, 1. Tag mit 4 Tabl./die

V: Wert beim Ausschleichen, 1. Tag mit 2 Tabl./die

Die Makrohaematurie endete augenblicklich nach der ersten Injektion von AMCHA. Da im Urin noch vereinzelt Erythrocyten auftraten, wurde das Medikament noch über weitere 10 Tage in immer geringer werdenden Dosen (6 auf 4 auf 2 auf 0 Tabletten pro die) gegeben. Da aber selbst am Tage nach der letzten Tabletteneinnahme die Fibrinolyse im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" noch komplett gehemmt war, wurde bei den folgenden Werten gleichzeitig eine quantitative Bestimmung sowohl im Blut als auch im Urin durchgeführt. Der Rest-N war zu diesem Zeitpunkt schon leicht erhöht.

Bestimmung der Wirkung von AMCHA im Blut und Urin mittels des "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatzes":

Plasmaverdünnung	VI	VII	VIII	IX	X
unverdünnt	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	6'18,2"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1	6'16,8"	4'57,8"		11'40,2"	gr. 24 ^h
1 : 5	3'22,4"	2'35,6"		7'16,0"	8'46,4"

Plasmaverdün- nung	XI	XII	XIII	XIV
unverdünnt	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1	6'34,6"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 5	2'48,8"	18'12,4"	12'43,2"	18'16,2"
Urinver- dünnung	XI	XII	XIII	XIV
unverdünnt 4 0,05 ml/ Ansatz	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h
1 : 1	6'18,4"	gr. 24 ^h	18'18,2"	gr. 24 ^h
1 : 5	2'45,6"	gr. 24 ^h	9'16,4"	17'28,0"
1 : 10	1'42,8"	5'18,4"	3'44,8"	6'52,8"

- VI:
und
VII: Werte 24 und 72 Stunden nach letzter
Tabletteneinnahme
- VIII: Wert 5 Tage nach letzter Tabletteneinnahme,
Patient beginnt wieder zu bluten
- IX: Wert 24 Stunden nach erneuter Tabletten-
einnahme, 6 Tabletten am Tag
- X:
und
XI: Werte bei 4 Tabletten pro Tag, 5. und 8.
Tag der Reduzierung der Dosis auf 4 Tabl.
- XII: Wert bei 6 Tabletten am Tag; die Dosis wur-
de seit 5 Tagen wieder erhöht, da wiederum
eine Haematurie auftrat
- XIII:
und
XIV: Werte 5 und 8 Tage nach Reduzierung der
Dosis auf 4 Tabletten pro Tag

Nach dem ersten Absetzen von AMCHA, nachdem die Fibrinolyse praktisch nicht mehr gehemmt war, trat sofort wieder eine Makrohaematurie auf. Daher wurde AMCHA erneut gegeben. Da die Makrohaematurie schlagartig wieder nachließ, wurden ab 3. Tag nurmehr 4 Tabletten AMCHA täglich appliziert. Obwohl zu diesem Zeitpunkt die Fibrinolyse vollständig gehemmt war (s. Wert XI in der oben gezeigten Tabelle), kam es erneut zu einer stärkeren Blutbeimengung im Urin. So entschloß man sich, wiederum 6 Tabletten am Tag zu geben. Damit wurde die Makrohaematurie soweit beherrscht, daß nur noch mikroskopisch Erythrocyten im Urin nachweisbar waren.

Im weiteren Verlauf kam es neben der Verschlechterung des Allgemeinbefindens des Patienten zu einem weiteren Anstieg des Harnstoffs auf 240 mg %. So konnte man, da auch AMCHA nur noch ungenügend schnell ausgeschieden wurde, auf 4, dann auf 3 Tabletten pro Tag zurückgehen, ohne die fibrinolyse-beeinflussende Wirkung zu vermindern.

Nachdem bei dem Patienten wenige Tage vorher cerebrale Krämpfe und Bewußtlosigkeit für einige Minuten aufgetreten waren, bekam er einen inspiratorischen Stridor und verstarb noch während einer Tracheotomie an Herz-Kreislauf-Versagen.

Es handelte sich bei dem Patienten um ein Prostata-Carcinom in fortgeschrittenem Stadium mit einer Makrohaematurie.

Das rasche Sistieren der Makrohaematurie ist sicherlich auf die Therapie mit AMCHA zurückzuführen. Dafür spricht auch, daß nach Absetzen des Medikamentes, als die Fibrinolyse nur noch ungenügend gehemmt war, sofort wieder eine erneute Blutung auftrat, die bei erneuter Gabe von AMCHA schlagartig sistierte. Das 2 Wochen später unter AMCHA-Therapie trotzdem wieder Blutbeimengungen im Urin

zu finden waren, wurde so erklärt, daß durch das infiltrative Wachstum des Carcinoms ein Gefäß zerstört worden war, aus dem der Patient blutete.

Urethrakoliken beim Wasserlassen traten nicht auf.

Fall XXVII: Haemarthros bei Femurmetastase eines Carcinoms

Bei diesem Fall handelt es sich um eine 72-jährige Rentnerin. Ihr Vater starb mit 72 Jahren an einem Prostata-Carcinom, ihre Mutter mit 83 Jahren an einer Lungenentzündung. In ihrer Jugend litt die Patientin häufig an gastritidischen Beschwerden. Mit 22 Jahren wurde eine Schilddrüsenüberfunktion festgestellt, die konservativ behandelt wurde. Da nach 10-jähriger Menopause wieder eine Regelblutung auftrat, wurde bei der Patientin im Alter von 60 Jahren eine Abrasio durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab keinen malignen Befund.

Etwas später kam die Patientin wegen eines Bandscheibenleidens zur Krankenhaus-Behandlung. Damals wurde eine Wirbelsäulen-Tuberkulose diskutiert, ohne daß eine definitive Klärung des Krankheitsbildes gelang.

Seit ihrem 65. Lebensjahr klagte die Patientin über leichte stenocardische Beschwerden.

Jetzige Erkrankung: 3 Wochen vor der diesmaligen Krankenhauseinweisung wurde ein Hypertonus festgestellt. 2 Wochen später war es zu ziehenden Schmerzen und zunehmender Bewegungseinschränkung des rechten Knies gekommen. Daher hatte der Hausarzt 3 mal 1 bis 3 Tabletten Butazolidin pro Tag verschrieben.

Bei der Krankenhausaufnahme war das rechte Bein der Patientin deutlich ödematös. Außer einer groben Bewegungseinschränkung des Kniegelenkes bestand eine starke Gelenkschwellung, die an einen Erguß denken ließ.

Die Patientin erhielt therapeutisch 3 mal 1/2 Tablette Lanicor pro die und 3 mal 1 Tablette Adelphan täglich zur Senkung des Hochdruckes sowie 3 mal 1 Tablette Baycillin 400 zur Behandlung der Kniegelenkschwellung, bei der man zu diesem Zeitpunkt noch eine bakterielle Genese annahm.

Mit Ausnahme der Blutsenkung, die mit 11/32 leicht erhöht war, lagen die Laborwerte im Normalbereich. Die Senkung stieg in den folgenden Tagen auf 50/100 an. Eine Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenkes ergab eine Arthrosis deformans mäßigen Grades sowie einen kraterförmigen, osteolytischen Defekt im Bereich des lateralen Epicondylus des rechten Femurs. Die Gelenkfläche selbst war nicht mit einbezogen.

Die Probeexcision ergab eine Femurmetastase eines entdifferenzierten Carcinoms und einen haemorrhagischen Kniegelenkerguß, der entdifferenzierte Carcinom-Zellverbände enthielt.

Um eine weitere Kniegelenkblutung zu verhindern, erhielt die Patientin 6 Tabletten AMCHA pro die. Die Prüfung der Fibrinolyse-Hemmung ergab im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" folgende Werte:

	I	II	III	IV
Lysiszeit	1'35,6"	10'16,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	V	VI
Lysiszeit	2'35,8"	1'40,2"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
- II: Wert 2 Stunden nach der 3. Tablette
- III: Wert 3 Tage nach Beginn der Therapie mit
6 Tabletten pro Tag
- IV: Werte 4, 21 bzw. 56 Stunden nach letzter Ta-
bis bletteneinnahme
- VI:

Eine weitere Gelenkblutung trat nicht auf. Im weiteren Verlauf kam zu der erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit noch eine Elektrophoreseveränderung hinzu im Sinne einer α_1 , α_2 und Beta-Hyperglobulinaemie. Ein Primärcarcinom konnte nicht gefunden werden. Da die Patientin sich zu einer Operation nicht entschließen konnte, wurde sie nach Hause entlassen.

Es handelte sich bei der Patientin um eine Femurmetastase eines entdifferenzierten Carcinoms sowie um ein Haemarthros des rechten Kniegelenkes.

Unter der Therapie von AMCHA kam es zu keiner weiteren Kniegelenk-Blutung, was wohl auf dieses Medikament zurückzuführen war.

Fall XXVIII: Blutung nach einem Seldinger Katheterismus

Es handelt sich hierbei um einen 39 Jahre alten Dreher. Mit 21 Jahren hatte er nach dem Genuß eines kalten Getränkes kolikartige Schmerzen im Unterbauch, die in den Rücken ausstrahlten. Es bestanden dabei Schweißausbrüche. Ein Jahr später wurde er wegen einer Nierenentzündung stationär behandelt. Mit 28 Jahren wurde bei ihm erstmals eine Hypertonie von systolisch 180 mm Hg festgestellt. Vier Jahre später lagen die Blutdruckwerte schon bei 230/140 mm Hg, noch weiteren 4 Jahren sogar bei 290/160 mm Hg. Zu diesem Zeitpunkt traten multiple Netzhautblutungen auf.

Jetzige Erkrankung: 5 Monate vor der stationären Aufnahme zur Abklärung des Hochdruckes von jetzt 290/170 mm Hg, wurde festgestellt, daß die Konzentrationsfähigkeit der Nieren des Patienten eingeschränkt war.

Bei relativem Wohlbefinden und einer Hypertonie von 290/170 mm Hg zeigten sich Augenhintergrundveränderungen im Sinne einer Stauungspapille (Fundus IV). Die Nierenfunktion war beiderseits eingeschränkt. Die endogene Kreatinin-Clearance betrug 25 ml/Min./1,73 m² bei einem Serum-Kreatiningehalt von 3,21 mg %. Bei einem normalen Serum-Jonogramm ergaben die mehrfachen Urinalysen nur eine diskrete Proteinurie (0,6 %) und eine geringfügige Erythrocyturie.

Es gelang, durch kombinierte Methyl-Dopa-Guanathidin-Medikation die Blutdruckwerte auf 215/140 mm Hg zu senken.

Bei den Abklärungsuntersuchungen ergaben das Ausscheidungsurogramm und das Isotopen-Nephrogramm Hinweise dafür, daß eine einseitige Nierenarterienstenose anzunehmen war. Daher wurde ein Seldinger-Katheterismus durchgeführt. Die Nierenaortographie ergab eine mäßige segmentale Einengung der rechten Nierenhauptarterie bei allgemeiner bilateraler Gefäßeinengung.

48 Stunden nach der Durchführung des Seldinger-Katheterismus erfolgte während der Defäkation eine starke Blutung aus der Einstichstelle, die offenbar durch einen Blutdruckanstieg begünstigt war. Der Patient hatte nämlich versäumt, am vorhergehenden Abend die angeordnete Ismelin-Dosis (12,5 mg) einzunehmen. Der durch die Blutung entstandene Kreislaufkollaps erforderte sofortige Volumensubstitution, worauf sich die Kreislaufverhältnisse rasch besserten. Unter der Gabe von 6 Tabletten AMCHA kam auch die Blutung zum Stillstand.

Die Wirkung des letzteren Medikamentes wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" überprüft:

	I	II	III	IV
Lysiszeit	1'40,8"	5'28,8"	gr. 24 ^h	6'18,2"

I: Wert vor AMCHA-Gabe

II: Wert 2 1/2 Stunden nach 2. Tablette

III: Wert 2 Stunden nach 6. Tablette

IV: Wert 20 Stunden nach letzter Tablette AMCHA

Die Diurese verminderte sich in den folgenden Tagen nicht.

Der Blutdruck ließ sich auf Werten von 200/120 mm Hg halten. Elf Tage später traten pektanginöse Beschwerden auf mit Herzinsuffizienzzeichen, starker Dyspnoe und einem Galopprrhythmus. Infarktzeichen waren nicht vorhanden. In den folgenden Tagen verminderte sich das Harnvolumen bis zur Anurie, so daß Haemodialysen notwendig wurden. Der Blutdruck stieg unbeeinflußbar wieder auf Werte von 280/140 mm Hg an. Einige Tage darauf kam es unmittelbar nach einer Defäkation zu zunächst herdbetonten, dann generalisierten cerebralen Krampfanfällen in deren Verlauf der Patient ad finem kam.

Die Obduktion ergab vaskuläre Schrumpfnieren beiderseits und akutes Nierenversagen, histologisch eine maligne Nephrosklerose. Die Todesursache war eine hypertonische Massenblutung mit Ventrikeldurchbruch.

Es handelte sich bei dem Patienten um eine maligne Nephrosklerose, ein akutes Nierenversagen, um eine cerebrale Massenblutung und eine Blutung aus der Einführstelle eines Seldinger-Katheters.

Der schnelle Blutungsstop der Blutung aus der Einführstelle scheint auf die Wirkung von AMCHA zurückzuführen zu sein. Möglicherweise geschah dies wegen einer besonderen

Härtung des Thrombus (s. S. 34) und der Hemmung der Fibrinolyse, die ja gerade bei Patienten mit einer Hypertonie verstärkt auftritt (s. Lit. 41).

Fall XXIX: rezidivierende Glaskörperblutungen

Es handelt sich um eine 53-jährige Angestellte. Ihre Mutter starb mit 62 Jahren an einer Hirnembolie, die beiden Schwestern der Mutter verstarben an Lungen- bzw. Magen-Carcinom. Mit 34 Jahren hatte die Patientin am rechten Bein ein Erysipeloid, gefolgt von einer Venenentzündung. Vier Jahre später wurde sie bei der gleichen Erkrankung mit Venostasin behandelt. Der linke Fuß und Unterschenkel ist seit dieser Zeit dauernd geschwollen. Außerdem leidet die Patientin seit 10 Jahren an Migräne.

Jetzige Erkrankung: Ein dreiviertel Jahr vor der Krankenhausaufnahme bekam die Patientin eine Zentralvenenthrombose des rechten Auges. Vorausgegangen war eine Virusgrippe mit Bronchitis und Blutdruckabfällen. Außerdem litt die Patientin gerade wieder an Migräne und starkem Pulsieren im Kopf. Die Patientin wurde wegen der Augenvenenthrombose auf Marcumar (Sintrom) eingestellt. Nach 5 Monaten mußten die Antikoagulantien wegen einer akuten Thrombopenie (38 400) abgesetzt werden.

Kurz vor dem Absetzen von Marcumar kam es zu einer Glaskörperblutung im rechten Auge. Dann folgten weitere Glaskörperblutungen jeweils im Abstand von vier Wochen. Diese Blutungen traten nicht während der Periodenblutung auf.

Nach der vierten Glaskörperblutung erfolgte in der Augenklinik eine Behandlung mit Röntgen- und Mikrowellen-Bestrahlung. Die Werte vom Haemoglobin mit 14,3 g %, der Erythrocyten mit 4,36 Millionen, der Leucocyten mit 5 050 und die Blutsenkung mit 4/11 lagen im Normalbereich. Auch

die Bestimmung der Gerinnungszeit (1'59"), der Blutungszeit (2'36"), der Thrombocyten (162 000) sowie des Quickwertes (100 %) ergaben keine pathologischen Werte.

Als einziger pathologischer Befund wurde eine Erhöhung der Gesamtlipide auf 1 010 mg % bei leichter Erhöhung der Neutralfette und des Cholesterins auf 322 mg % gefunden, wie man das häufig bei Thrombosen sieht.

Eine Röntgen-Aufnahme der Halswirbelsäule ergab eine Spondylosis deformans des unteren und mittleren Halswirbelsäulenbereichs. Eine Nasennebenhöhlen-Aufnahme zeigte eine alte Affektion, wahrscheinlich eine chronische Schleimhautverdickung, im Bereich der rechten Kieferhöhle lateral.

Therapeutisch erhielt die Patientin zeitweilig 3 mal 15 gtt. Hydergin zur Durchblutungsförderung sowie täglich 3 mal 1 Perle Regelan wegen der erhöhten Serumlipidwerte. In den ersten 3 Tagen wurden wegen der Glaskörperblutung 50 mg PAMBA i. v. gegeben, danach wurde wegen der leichteren Applikation auf 6 Tabletten AMCHA pro die umgestellt.

Die Inhibition der Fibrinolyse durch die beiden letztgenannten Medikamente wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	1'40,4"	9'28,2"	8'17,6"	9'16,4"	gr. 24 ^h

	VI	VII	VIII	IX	X
Lysiszeit	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	15'16,8"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	XI	XII	XIII
Lysiszeit	gr. 24 ^h	25'30,2	2'12,4"

- I: Wert vor PAMBA-Injektion
- II:
bis Werte 2', 4', 2' nach jeweiliger Tages-
IV: injektion von 50 mg PAMBA
- V:
bis Werte 2., 4. und 6. Tag bei 6 Tabletten
VII: AMCHA pro die
- VIII: Wert, nachdem die Patientin wegen einer
Gallengangsdarstellung 16 Stunden keine
Tabletten einnahm
- IX:
bis Werte 2., 5. und 6. Tag nach erneuter Ta-
XI: bletteneinnahme von 6 Tabletten am Tag
- XII:
und Werte 14 Stunden und 5 Tage nach letzter
XIII: Tabletteneinnahme

Während der Fibrinolyse-Inhibitoren-Therapie traten keine merkbaren weiteren Glaskörperblutungen auf. Das ist aber nicht mit hundertprozentiger Sicherheit zu sagen, weil durch die vorangegangenen Blutungen der Glaskörper getrübt und so eine sichere Beurteilung nicht möglich war.

Es bestand bei der Patientin eine mehrfach rezidivierende Glaskörperblutung im rechten Augen.

Durch die Therapie mit AMCHA sowie mit PAMBA scheinen keine weiteren Glaskörperblutungen aufgetreten zu sein.

Fall XXX: Glaskörperblutung bei primärer Polyarthrits rheumatica

Er betraf einen 19-jährigen Studenten. Der Vater ist gesund; die Mutter leidet schon lange an rheumatischen Beschwerden. Mit 9 Jahren mußte der Patient 2 Jahre lang wegen eines Morbus Scheuermann im Gipsbett liegen. Vor einem Jahr zog er sich bei dem Genuß schlechter Streichwurst eine schwere Fleischvergiftung zu.

Jetzige Erkrankung: Drei Tage vor der Krankenhaar-Einweisung "verköhlte" sich der Patient. Am nächsten Morgen traten leichte Schmerzen in beiden Sprunggelenken auf, die sich rapide verstärkten. Die Fuß- und Kniegelenke waren geschwollen, gerötet und druckschmerzhaft. Die Bewegung war eingeschränkt. Die Temperatur lag bei 38,5° C. Zunächst bestand kein Zweifel an einem rheumatischen Fieber. Da der Patient Salicylate (8 g. Salicylamid) nicht vertrug, wurde er schon nach wenigen Tagen statt diesen mit täglich 2 mal 1 Ampulle Megacillin und 20 mg Scherisolon i. m. therapiert. Daraufhin schien sich das Krankheitsbild beherrschen zu lassen. Der Patient entfieberte und die Beschwerden nahmen ab.

Einige Tage später entwickelten sich eine leichte Konjunktivitis und episkleritische Zeichen. Nach weiteren 2 Tagen kam es plötzlich zu einer völligen Amaurose des rechten Auges. Bei der Untersuchung bestand zunächst der Verdacht auf eine Periphlebitis retinae, der jedoch später wegen des gleichzeitigen Befalles der Venen und der Arterien fallen gelassen werden mußte. Es zeigten sich neben multiplen Glaskörperblutungen ein Netzhautödem und zahlreiche Blutungen in die Netzhaut.

Daraufhin erhielt der Patient 40 mg Scherisolon, Paraxin-Augensalbe und 3 mal 1 Drg. Baycillin 400. Außerdem erhielt er Tachostyptan und AMCHA. Innerhalb der ersten 24 Stunden nahm der Patient versehentlich 16 Tabletten AMCHA ein, um dann auf die vorgeschriebene Dosis von täglich 6 Tabletten zurückzukehren.

Die Stärke der Fibrinolyse-Inhibition durch AMCHA wurde im "Plasma-Recalcifizierungs-Lysis-Ansatz" geprüft:

	I	II	III	IV	V
Lysiszeit	4'10,0"	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h	gr. 24 ^h

	VI	VII	VIII	IX	X
Lysiszeit	gr. 24 ^h	2 ^h 35'4,2"	28'56,6"	4'14,2"	2'45,8"

- I: Wert vor AMCHA-Applikation
 II: Werte vom 1. bis 6. Tag der Behandlung
 bis mit 6 Tabletten AMCHA pro Tag
 VI:
 VII: Werte 1. und 3. Tag nach der Reduzierung
 und der Dosis auf 3 Tabletten täglich
 VIII:
 IX: Werte 26 und 60 Stunden nach letzter
 und AMCHA-Einnahme
 X:

Trotz der hohen Antibiotica- und Steroid-Gaben kam die Krankheit jetzt verstärkt zum Ausbruch. Die Temperaturen stiegen auf 40° C an. Entsprechend der Verschlechterung des Krankheitsbildes änderten sich auch die Werte des humoralen und zellulären Blutbildes, die anfangs normal waren. Die Blutsenkung stieg bis auf 92/112, die Leucocyten auf 44 000, ohne daß es zu einer deutlichen Linksverschiebung kam. Langsam entstand auch ein Hochdruck mit Werten von 180/100. Außerdem kam es vorübergehend zu einer Splenomegalie und kurzzeitig zu einer Pleuritis sicca.

Langsam entstand eine Besserung des Zustandes. Nur der erhöhte Blutdruck sowie die Amaurose bildeten sich nicht zurück.

Der Hypertonus, die schwere Vasculitis, der erhebliche Gewichtsverlust sowie ständige Parästhesien im Bereich der lateralen Fußkante legten den Verdacht auf eine Panarteriitis nodosa nahe, zumal der Antistreptolysintiter trotz mehrerer Kontrollen nie über 400 erhöht war.

Es handelte sich bei dem Patienten um eine primäre Polyarthrititis rheumatica, wobei eine auch begleitende Panarteriitis nodosa anzunehmen war. Außerdem bestand eine Amaurose des rechten Auges infolge Glaskörperblutungen und Blutungen in die Retina.

Während der Therapie mit AMCHA kam es zu keiner weiteren Blutung im Auge. Wieweit dieses auf die Therapie mit diesem Medikament zurückzuführen ist, konnte nicht sicher geklärt werden.

Über die unter der Gruppe IV angeführten Fälle (Fall XXIV bis XXX) ist Folgendes zu sagen:

Wiederum konnte bei den genannten Fällen eine komplette Fibrinolyse-Inhibition durch die AMCHA-Therapie erreicht werden.

Bei den Fällen XXIV und XXV lag aller Wahrscheinlichkeit nach eine, durch die Stress-Situation der Operation hervorgerufene verstärkte Fibrinolyse vor. Bei Patient XXV kam hinzu, daß an einem sehr plasminreichen Organ (Prostata) (s. Lit. 52) operiert worden war, wobei es wohl zu einer starken Lysokinasen-Ausschwemmung kam. Beide Fälle sprachen ausgezeichnet auf die Gabe von AMCHA an.

Das prompte Ansprechen auf AMCHA bei Patient XXVI deutete auf eine, mindestens lokale Hyperfibrinolyse, die wohl durch das Prostata-Carcinom hervorgerufen wurde. Daher kam es beim Absetzen des Antifibrinolyticum zu einer erneuten Haematurie, die bei erneuter Gabe von AMCHA sofort wieder abklang.

Bei Fall XXVI wurde durch die Applikation von AMCHA wahrscheinlich eine Abdichtung der durch die Carcinom-Metastase hervorgerufene Gefäßläsion (Haemarthros) erreicht. Es kam auch im weiteren Verlauf zu keiner erneuten Blutung in das betroffene Gelenk.

Das Abklingen der hypertonen Blutung durch Gabe von AMCHA bei Fall XXVIII wurde auf eine verstärkte Gerinnselhärtung durch das Antifibrinolyticum zurückgeführt.

Bei den Fällen XXIX und XXX kam es nach AMCHA- bzw. PAMBA-Gabe mit großer Wahrscheinlichkeit zu keinen weiteren Glaskörperblutungen. Eine Sehfähigkeit konnte in beiden Fällen leider nicht mehr erzielt werden.

Nebenwirkungen, zum Beispiel in Form von Erbrechen, trat bei keinem der Fälle auf. Selbst die überaus hohe Dosis von 16 Tabletten AMCHA innerhalb von 24 Stunden, die Patient XXX versehentlich einnahm, zeigte überhaupt keine Nebenwirkungen.

Bei einer ganzen Reihe der oben beschriebenen 30 Fälle wies die gesamte klinische Symptomatologie auf hyperfibrinolytische Blutungserscheinungen hin. Erstaunlicherweise konnte diese Diagnose nur in den seltensten Fällen (z. B. Fall III) durch Fibrinabbauprodukte im peripheren Blut erhärtet werden.

Daß bei einem großen Teil der Patienten, die mit größter Wahrscheinlichkeit hyperfibrinolytische Blutungen zeigten, keine Fibrinabbauprodukte im peripheren Blut zu finden waren, wäre damit zu erklären, daß es sich um lokale Hyperfibrinolyse handelte. Mit der derzeitigen Methodik lassen sich derartige Befunde jedoch nicht erheben.

Erhärtet wird diese Theorie dadurch, daß man zum Beispiel bei der Untersuchung des Menstrualblutes von Frauen mit Meno- oder Metrorrhagien (s. Lit. 36) sehr häufig signifikant erhöhte Werte von Fibrinabbauprodukten fand.

So läßt sich denken, daß ein erheblicher Teil der Hypermenorrhöen, Meno- und Metrorrhagien auf eine lokale Hyperfibrinolyse zurückzuführen ist.

Ebenso ist es wahrscheinlich, daß ein Teil anderer Blutungserscheinungen, wie z. B. Blutungen bei und nach Operationen an lysokinasenreichen Organen (Prostatektomie, Lungenresektionen etc.) hyperfibrinolytischer Natur sind, auch wenn im peripheren Blut der Nachweis von Fibrinabbauprodukten oft nicht gelingt. Auch diese Blutungen scheinen lokale Ereignisse zu sein, so daß es nicht verwunderlich scheint, wenn häufig dieser Nachweis nicht gelingen kann.

DISKUS S I O N

=====

Bei den Untersuchungen in vitro zeigte sich, daß beide Stoffe, sowohl AMCHA wie auch PAMBA, praktisch linear dosisabhängig, die Streptokinase-induzierte Fibrinolyse hemmten. Ein Unterschied im Wirkungsmechanismus konnte dabei nicht festgestellt werden. Das war auch zu vermuten, da die Wirkung derartiger Antilyso-kinasen von dem Abstand der Aminogruppe zu der Carboxylgruppe abhängt. Dieser Abstand beträgt bei beiden Präparaten die optimale Entfernung von 7 Å (s. Lit. 48).

Die unterschiedlich starke Hemmung der Fibrinolyse bei dem Zusatz gleicher Mengen von AMCHA oder PAMBA läßt sich durch die verschiedenartigen Substituenten der beiden Stoffe erklären.

Die unterschiedliche Wirkungsstärke der einzelnen AMCHA-Präparate begründet sich auf dem Vorhandensein von zwei AMCHA-Isomeren, von denen eines antifibrinolytisch völlig unwirksam ist (Lit. 48). Bei den in der Arbeit verwendeten AMCHA-Präparaten handelte es sich aus diesem Grunde um das gereinigte, antifibrinolytisch aktive Isomer (s. auch S. 25 bis S. 29).

Die Versuche am Kaninchen zeigten, daß sowohl AMCHA als auch PAMBA eine gute antifibrinolytische, antistreptolytische Wirkung in vivo haben. Der Vergleich der verwendeten Antifibrinolytica ergab folgende Relation:

AMCHA : PAMBA : e-ACS = 10 mg : 20 mg : 75 mg

Die angegebene Milligramm-Dosis pro Kilogramm Körpergewicht reichte gerade aus, um eine kurzfristige, komplette Inhibition der Streptokinase-induzierten Hyperfibrinolyse von wenigstens 1 bis 5 Minuten Dauer zu erreichen.

Erstaunlich ist die verschieden schnelle Ausscheidungs-geschwindigkeit der Inhibitoren. Sie ist bei AMCHA und PAMBA ähnlich (bei PAMBA etwas länger als bei AMCHA), bei e-ACS ist sie aber fast um ein Drittel kürzer. Das würde bei Auftreten individueller Unverträglichkeitser-scheinungen ein Vorteil, in Bezug auf die antifibrinoly-tische Wirkung einen Nachteil des Präparates e-ACS be-deuten.

Bei der klinischen Anwendung scheint sich die orale Form der Inhibitoren am besten zu bewähren. Sie garantiert einen möglichst langen, gleichbleibenden Spiegel des Me-dikamentes. Außerdem ist diese Applikationsform leichter zu handhaben. Hierbei scheint AMCHA, da es von diesen drei Inhibitoren des gleichen Wirkungsmechanismus die stärkste Wirkung pro Milligramm zeigt, das Mittel der Wahl zu sein. Gegenüber der e-ACS bietet sie weiterhin den Vorteil, daß sie ebenso wie PAMBA erheblich länger in vasis verweilt.

Die Kapselform von AMCHA bietet den Vorteil, daß Kapseln leichter einzunehmen sind als Tabletten. Als erheblicher Nachteil erwies sich, daß die Kapseln nur 0,25 g der Sub-stanz statt 0,5 g wie die Tablettenform enthalten. So müs-sen erhebliche Mengen an Kapseln täglich eingenommen wer-den, um die gleiche Wirkung entsprechend geringerer Men-gen von Tabletten zu erzielen.

Der Nachteil bei der Verwendung von PAMBA war darin zu se-hen, daß dieser Stoff nur in 1 %iger-Lösung zur Verfügung stand. Um eine vollständige Lysis-Inhibition zu erreichen, mußten erhebliche Flüssigkeitsmengen injiziert werden. Das ist praktisch nur in Form einer Infusion möglich. In Ta-blettenform zur oralen Applikation lag das Medikament noch nicht vor.

Die Akkumulation von AMCHA könnte Gefahren mit sich bringen. Bei gleichbleibender Dosierung erhöht sich der AMCHA-Spiegel im Blut kontinuierlich (s. Fall XI, XV, XXII und XXVI). Außerdem zeigte sich bei allen anderen Patienten, daß die endgültige, vollkommene Ausscheidung aus dem Körper sich umso mehr verzögerte, je länger das Medikament gegeben wurde. Diese Beobachtung würde sich aber als ungünstig erweisen, wenn z. B. wegen einer während der Therapie eintretenden Thrombose das Medikament möglichst schnell aus dem Körper eliminiert werden soll.

Außerdem wäre es möglich, daß sich bei längerer, sehr hoher AMCHA-Therapie irgendwelche Schäden für das Individuum ergeben könnten. Der bei Kaninchen 12 (s. Seite 52 ff.) beschriebene Befund ließe sich möglicherweise darauf zurückführen. REZAKOVIC u. Mitarb. (s. Lit. 46) beschreiben bei langzeitiger, hochdosierter Gabe von e-ACS Leberveränderungen und Hyalinose und Verdickung der Gefäßintima bei Ratten. RITZEL und WÜTHRICH (Lit. 46) fanden bei gleichartigen Versuchen außerdem noch eine Konkrementbildung in der inneren Schicht der Nierenrinde.

Als Nachteil könnte sich auch die entzündungshemmende Wirkung der Fibrinolyse-Inhibitoren (s. Lit. 6, 54) erweisen. Wenn es zum Eindringen von pathogenen Keimen in das Gewebe kommt, bildet sich bekanntlicherweise eine Entzündungsreaktion an dieser Stelle. Im Zuge dieser Entzündungsreaktion kommt es dann zum Austritt von Plasma und der Bildung von festem Fibrin. Ist aber der schrittweise Abbau des Fibrins gehemmt, könnte es sein, daß die körpereigenen Abwehrmechanismen nicht mehr zu den Keimen vordringen können und sie sich so ungestört vermehren können. Das würde bedeuten, daß sich Abszesse bilden würden, von denen, wenn von den Bakterien der Fibrinniederschlag einmal angedaut oder vom Körper selbst aufgelöst wird, eine erhebliche Überschwemmung des Körpers mit den pathologischen Keimen eintreten würde. Bei nicht optimaler Abwehrkraft des Kör-

pers würde das dann die Entstehung multipler Abszessherde zur Folge haben. Für diese Theorie spricht auch der Kaninchenversuch XII (s. Seite 52 ff.).

Eine AMCHA-Langzeit-Behandlung im Sinne einer Prophylaxe z. B. bei Haemophilie könnte wegen der obengenannten Gründe Gefahren in sich bergen. Eine Therapie mit 1/2 oder 1 Gramm AMCHA pro die scheint sich gut bewährt zu haben (s. Fall VIII und Fall IX). Die Spontan-Blutungsbereitschaft war erheblich herabgesetzt. Um einen sicheren Beweis der Wirksamkeit von AMCHA in diesen Fällen zu führen, bedarf es eines erheblich größeren Krankengutes sowie der dazugehörigen Leerkontrollen.

Indikationen zur Therapie mit Fibrinolyse-Inhibitoren:

Wie sich herausgestellt hat, ist die Wirkung der Antifibrinolytica auf gewisse Formenkreise der haemorrhagischen Diathesen ausgezeichnet. Andere sprechen weniger auf die Therapie mit Fibrinolyse-Inhibitoren an. Es ergeben sich folgende Indikationen:

- 1.) Da die Fibrinolyse-Inhibitoren das Antidot der Streptokinase-, Urokinase- und Plasmintherapie sind, sind sie das Mittel der Wahl bei Blutungskomplikationen, die bei einer solchen Therapie manchmal auftreten (s. auch Kaninchenversuche I bis VI, XIV bis XXI).
- 2.) Bei Hyperfibrinolysen verschiedener Genese (Operationen, Stress-Situationen, Lebercirrhosen u. v. m., s. auch Seite 5) (Lit. 27, 55, 62) scheinen die Antifibrinolytica die Therapie der Wahl zu sein (s. Fall III, XXIV, XXV, XXVI und XXVIII). Das gleiche gilt auch für lokale, teilweise im peripheren Blut nicht nachweisbare Hyperfibrinolysen. Hierunter fallen besonders die idiopathischen Meno- und Metrorrhagien sowie die Hypermenorrhoeen (Lit. 22) in der Gynäkologie (s. Fall I, II, III, IV, V und VI) und außerdem Blutungen nach Prostatektomie (Fall XXV).

Als weitere Anwendungsgebiete aus dem Rahmen der örtlichen Hyperfibrinolyse werden von MARX, SUNDERMANN, MARKWARDT u. a. folgende Blutungsursachen angegeben: bei Nasenoperationen, Blutungen bei Colitis ulcerosa, manche Magenblutungen, Blutungen bei idiopathischer Hyperurokinaseurie und die Anwendung zur Minderung der postpartualen Blutungen.

- 3.) Bei den Blutungen von Haemophilen scheint die Anwendung von AMCHA von einem gewissen Interesse zu sein (s. Fall VII, VIII, IX, X, XI). Der Wirkungsmechanismus der Fibrinolyse-Inhibitoren bei der Haemophilie könnte der folgende sein: Bei der Haemophilie kommt es bei Verletzungen auch zu einer Minimalgerinnung. Da aber das fibrinolytische System relativ überwiegt, kommt es zu einem schnellen Abbau des Gerinnsels. In dieser kurzen Zeit können die anderen Abdichtungsmechanismen des Körpers noch nicht vollständig in Kraft getreten sein, so daß es zu erheblichen Blutungen kommt.

Da nun durch die Gabe von Fibrinolyse-Inhibitoren das fibrinolytische System ausgeschaltet wird, kann sich das Minimal-Gerinnsel vergrößern und es kann so innerhalb kurzer Zeit eine Gefäßabkantung eintreten.

REID u. a. (Lit. 44, 45) wiesen die Wirkung von e-ACS auf Blutungen bei Haemophilie im Sinne einer Verkürzung nach. Erstaunlicherweise konnte dieses Ergebnis von STRAUSS u. Mitarb. nicht bestätigt werden (Lit. 56).

- 4.) Außerdem scheint die Anwendung der Antifibrinolytica bei Thrombopenien verschiedener Genese wie bei M. Werlhof u. a. (s. o.) Erfolg zu haben (s. Fall XII bis XXIII). Die Wirkung der Fibrinolysehemmstoffe könnte hierbei auf folgenden Gründen basieren: Es kommt in vasis tatsächlich laufend zu einer Minimalstgerinnung und -Lysis (s. Lit. 22), wobei sich an den Gefäßwänden laufend ein frischer Fibrinfilz befindet,

der die Gefäße abdichtet. Das wird von zahlreichen Autoren (s. a. Lit. 54) behauptet. Wenn diese Theorie stimmt, wäre es denkbar, daß sich durch Gabe der Inhibitoren dieser Fibrinfilmmembran verstärkt und es so nicht mehr zu einem Austritt des Blutes ex vasis kommen kann.

Vielleicht spielt dabei oder auch unabhängig davon die Gerinnselhärtung (s. Seite 34 ff.) durch die Fibrinolyse-Inhibitoren eine größere Rolle.

Es erscheint aber wohl möglich, daß die Fibrinolyse-Inhibitoren eine günstige Rolle bei der Gefäßwandabdichtung spielen (s. Lit. 29). Der Mechanismus ihres Eingreifens ist noch ungeklärt.

Kontraindikationen für die Therapie mit Fibrinolyse-Inhibitoren:

Das Ziel, Komplikationen und mögliche, bleibende Schäden zu vermeiden, läßt einige Kontraindikationen für die Therapie mit Fibrinolyse-Hemmstoffen beachten:

- 1.) Haematurien, deren Blutungsursache renal oder vesical bedingt sind: Hierbei kann die Gefahr darin bestehen, daß sich Blutkoagula bilden, die dann abreißen und somit durch Verlegung der ableitenden Harnwege zu Koliken und Harnrückstau führen (vergl. Fall XIV, XXII und XXVI). F. Marx (s. Lit. 35) berichtet von einer Patientin mit Makrohaematurie, die mit e-ACS behandelt wurde und die kurz nach Beginn der Therapie in die Anurie kam. Bei der Untersuchung zeigte sich, daß eine Blasentamponade durch ein riesiges, die gesamte Harnblase ausfüllendes Blutkoagulum vorlag.

Solche Komplikationen müssen nicht immer auftreten, wie die Fälle IX, X, XII, XIII, XV und XVII zeigen. Sollten unter besonderen Umständen trotz bestehender oder während einer Haematurie Fibrinolyse-Inhibitoren

gegeben werden, so müßten allenfalls gleichzeitig große Mengen von Flüssigkeit appliziert werden, um etwa entstehende Koagula baldmöglichst auszuschwemmen. Bei der Gabe von Trasylol sind Koliken nicht zu erwarten, da dieser Stoff nicht oder sehr wenig nierengängig ist.

- 2.) Bei Blutungen bei gleichzeitig bestehender Thrombose scheint sich die Therapie mit Fibrinolyse-Inhibitoren negativ auswirken zu können (s. Lit. 42). Das zeigt auch der Kaninchenversuch XXIII/XXIV (s. Seite 71 ff.). Durch die verzögerte Thrombolyse könnte eine restitutio ad integrum des thrombosierten Gefäßes verhindert werden. Es wäre so eher die Möglichkeit gegeben, daß eine Thrombus-Organisation (Zeit-Faktor) stattfindet.
- 3.) Für Gelenkblutungen ergibt sich die gleiche negative Auswirkung wie bei 2.). Wenn die Blutung im Gelenk nicht baldmöglichst resorbiert wird, könnte die Organisation der Koagula eine Versteifung des betroffenen Gelenkes zur Folge haben. Aus diesem Grunde sollte bei Gelenkblutungen die Antifibrinolytica-Therapie nicht weiter verfolgt werden.
- 4.) Das Gleiche gilt auch für die Glaskörper-Blutungen (s. Fall XXIX und XXX). Auch hier besteht die Gefahr, daß bei einer verzögerten Resorption des Blutergusses Gefäße in den Glaskörper einwachsen und so die Sehfähigkeit des Auges auf die Dauer hindern oder zerstören. Daher muß die Anwendung von Antifibrinolytica bei diesen Fällen vermieden werden, da die Gefahr der Erblindung zu groß ist.
- 5.) Bei bestehender Frühschwangerschaft sollte auf die Therapie mit Antifibrinolytica verzichtet werden (Lit. 28), um etwaige Schäden für die Frucht zu ver-

meiden. So haben MELANDER, GLINIECKE u. a. (Lit. 38) im Tierversuch unter e-ACS-Gabe manchmal Mißbildungen bemerkt.

Bei der Applikation von AMCHA und PAMBA bei Hühnerembryonen (s. Seite 76 ff.) konnten zwar keine Mißbildungen bemerkt werden. Dennoch scheint ein Schädigungsmechanismus vorzuliegen, da erheblich mehr Embryonen abstarben, als dem üblichen Brutverlust und auch der Leerversuchs-Reihe entsprach.

- 6.) Eine weitere Kontraindikation für die Therapie mit Fibrinolyse-Inhibitoren scheint das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst (Carcinom, Sarkom u. a.) zu sein. Die Therapie mit Antifibrinolytica scheint die Metastasierung der Geschwulst zu fördern und damit beschleunigen zu können (Lit. 8, 10, 11).

Nebenwirkungen der Therapie mit Fibrinolyse-Inhibitoren:

Während bei der e-ACS häufiger über Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen o. ä. berichtet wird, konnten solche Erscheinungen bei AMCHA mit Ausnahme eines Falles (Fall IX) nicht beobachtet werden. Bei diesem Fall lag ein leichtes Erbrechen vor, welches aber nicht sicher auf AMCHA zurückzuführen war. Bei Fall XXX traten trotz der hohen Initialdosis von 8 Gramm AMCHA innerhalb von 24 Stunden keinerlei Nebeneffekte wie Übelkeit, Schwindel o. ä. auf. Auch die Kaninchen VIII, IX und X (s. Seite 46 ff.) zeigten trotz erheblicher Dosen von AMCHA keine auf dieses Medikament zurückzuführende Beschwerden. Die bei der Untersuchung festgestellte Tachycardie und Tachypnoe wurde als Angst-Reaktion aufgefaßt, da sie bei anderen Kaninchen, die kein Medikament erhalten hatten, unter den gleichen Voraussetzungen auch vorhanden war.

Nebenwirkungen von PAMBA konnten bei der klinischen Erprobung nicht festgestellt werden. Eine genauere Aussage kann jedoch wegen der wenigen untersuchten Fälle nicht gemacht werden. Zumindest steht fest, daß PAMBA im Tierversuch keinerlei Nebenwirkungen zeigte.

Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Es wurden die beiden Fibrinolyse-Inhibitoren AMCHA und PAMBA untersucht und teilweise Vergleichsversuche mit der e-ACS durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in vitro, in vivo (Kaninchen, Hühnerembryonen) und im Thrombelastographen. Anschließend erfolgte die klinische Erprobung der Medikamente.

Folgendes konnte dabei festgestellt werden:

- 1.) AMCHA sowie auch PAMBA hemmen in vitro sowie in vivo, enteral und parenteral verabreicht, dosisabhängig die Fibrinolyse.
- 2.) Um in vivo beim Kaninchen kurzfristig (siehe Diskussion) eine komplette Hemmung der Streptokinase-induzierten Hyperfibrinolyse in der angewandten Test-Anordnung zu erzielen, werden parenteral appliziert 10 mg/Kg. AMCHA, 20 mg/Kg. PAMBA oder 75 mg/Kg. e-ACS benötigt.
- 3.) Die Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem Körper ist der verabreichten Dosis direkt proportional. Bei der intravenösen Anwendung beträgt sie bei AMCHA und bei PAMBA bei der geringsten Dosis, die eine Streptokinase-induzierte Hyperfibrinolyse komplett inhibiert, etwa 4 Stunden. Bei oraler Applikation von AMCHA beträgt die Ausscheidungszeit etwa die doppelte Zeit.
- 4.) Für AMCHA konnte eine akkumulierende Wirkung festgestellt werden.
- 5.) AMCHA verzögert in vivo den intravaseln Thrombusabbau.
- 6.) AMCHA sowie PAMBA riefen bei ihrer Applikation bei Hühnerembryonen in unserer Versuchsanordnung keine Mißbildungen hervor. Dennoch liegt die intraembryonale Absterbequote bei Applikation von AMCHA oder PAMBA erheblich oberhalb der Norm.

- 7.) Die Dosis minima letalis liegt für AMCHA beim Kaninchen noch bei Gabe von mehr als 400 mg/Kg.
- 8.) Die Ausscheidung von AMCHA erfolgt durch die Nieren. Ob sie an Glucuronsäure oder an andere Stoffe gebunden wird, konnte mit den vorhandenen Testsystemen nicht ermittelt werden. Die für die Fibrinolyse-Inhibition wirksame Gruppe wird bei der Ausscheidung nicht inaktiviert. Eine geringe Menge wird auch per Diffusionem mit dem Stuhl ausgeschieden. Sie ist vom Flüssigkeitsgehalt des Stuhls abhängig.
- 9.) Zur Frage der therapeutischen Anwendung von AMCHA und PAMBA in der Klinik ergeben sich folgende Gesichtspunkte:

a.) I n d i k a t i o n e n :

Lokale und generalisierte Hyperfibrinogenolyse im Rahmen von Operationen, Stress-Situationen, Lebercirrhosen, pyrogenen Reaktionen, (idiopathischen) Meno- und Metrorrhagien, Prostatektomien (nicht Carcinosen?).

Außerdem rechtfertigt der klinische Erfolg die Therapie mit AMCHA oder PAMBA bei Thrombopenien, Thrombopathien und in Grenzen allenfalls bei Haemophilien (ohne Haemarthros).

b.) K o n t r a i n d i k a t i o n e n :

Thrombosen und Embolien, Gelenkblutungen, Glaskörperblutungen, Frühschwangerschaften, Carcinome und Sarkome, Verbrauchskoagulopathien bei diffusen intravasalen Mikrocoagulationen (Trasylool zu bevorzugen), (Haematurien).

c.) N e b e n w i r k u n g e n :

In seltenen Fällen kann bei oraler Applikation Nausea und Erbrechen auftreten. Bleibende Schäden konnten bei AMCHA und PAMBA bisher von uns nicht bemerkt werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

- 1.) Amris, C. J.: "Inhibition of Fibrinolytic and Thrombo-
plastic Activity by Trasylol" Scand. Journ.
of Haematol. Vol 3 No I (1966)
- 2.) Bartsch, H.-J.: "Mathematische Formeln", VEB Fachbuchver-
lag Leipzig (1960)
- 3.) Benthaus, J.: "Die Wirkung von Ultravioletten Strahlen
auf die Blutgerinnung, Retraktion und Fibrino-
lyse" Blut Band 8 (1962)
- 4.) Benzer, H., Blümel, G., Piza, F.: "Experimentelle Unter-
suchungen zur Biologie der Gefäßwand" Med. Welt
25 (1966)
- 5.) Benzer, H., Blümel, G., Piza, F.: "Experimentelle Unter-
suchungen über die Beeinflussung der asepti-
schen Wundheilung durch einen Proteaseninhibi-
tor" Wien. Klin. Wochschr. 76. Jahrg. Nr. 20 (1964)
- 6.) Böhnel, J. u. Stacher, A.: "Die Therapie mit e-Amino-
capronsäure" Wien. Med. Wochschr. Nr. 8 (1966)
- 7.) Böttger, H. H.: "Alte und neue Probleme der Gerinnungs-
forschung" Therap. Berich. Bayer Heft 2 (1966)
- 8.) Cliffton, E. E.: "Effect of Fibrinolysin on Spread of
cancer" Fed. proc. 25 (1966)
- 9.) Creutz-Streudel, R. u. J.: "Einführung in die Geschichte
der Medizin" Silva-Verl. Iserlohn (1948)
- 10.) Dahl, S.: "Die Behandlung von Krebspatienten mit Plas-
mininfusionen" Oncolog. Bd. 20 (1966)
- 11.) Dillard, G.-H. L., Chanutin, A.: "Proteasen und Antiprote-
asen des Plasmas von Patienten mit Krebs oder
anderen Erkrankungen" Canc. Res. Bd. 9 (1949)
- 12.) Doleschel, W., Auerswald, W.: "Einfluß von Fibrinolyse-
Hemmkörpern auf den Effekt Bioaktiver Substan-
zen am Meerschweinchen-Ileum" Wien. Med. Wochschr.
116 Jahrg. Nr. 7 (1966)

- 13.) Drews, D.: "Lebensbedrohliche Blutungen unter der Geburt durch gesteigerte Fibrinolyse und ihre therapeutische Beeinflussung unter besonderer Berücksichtigung der Proteinaseinhibitoren" Dt. Med. Journ. Jahrg. 16 Heft 1 (1965)
- 14.) Egli, H.: "Welche Aktivatoren, Fermente und Inhibitoren spielen bei der Gerinnung und Fibrinolyse eine Rolle?" Therap. Ber. Bayer Heft 2 (1966)
- 15.) Fürstenberg, H. u. Schmutzler, R.: "Die Haemostyptica in der Prostatachirurgie Med. Welt Nr. 46 (1966)
- 16.) Gottlob, R. u. Blümel, G.: "Warum lassen sich Vollblutgerinnsel mit Streptokinase nur unvollständig auflösen?" Med. Klin. Nr. 8 (1965)
- 17.) Gsell, O., Strässle, B.: "Therapie der Thrombembolien" Med. Klin. Nr. 46 (1963)
- 18.) Groß, R.: "Blutgerinnung und Fibrinolyse" Behringw. Mitteil. Heft 44 (1964)
- 19.) Groß, R.: "Thrombolyse-Kolloquium der Behringwerke in Marburg " Behringw. Mitt. Heft 41 (1962)
- 20.) Heimbürger, N.: "Neuere Erkenntnisse über den Mechanismus der Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung der Fibrin-Agar-Elektrophorese" Behringw. Mitt. Heft 41 (1962)
- 21.) Hennig, K.: "Experimentaluntersuchungen der fibrinolysehemmenden Wirkung von e-Aminocapronsäure und Organinhibitoren" Med. Diss. München (1962)
- 22.) Hoffbauer, H.: "Klinische und therapeutische Gesichtspunkte zur Fibrinolyse in der Geburtshilfe und Gynäkologie" Dtsch. Med. Jour. Jahrg. 16 Heft 5 (1965)
- 23.) Hunt, P. S., Reeve, T. S., Hollings, R. M.: "A Standard Experimental Thrombus. Observations on its Pathology, Response to Heparin and Thrombectomy" Surgery Heft 5 (1966)

- 24.) Kellerer, H.: "Statistik im modernen Wirtschafts- und Sozialleben" Rowoldt (1963)
- 25.) Künzel, E.: "Die Entwicklung des Hühnchens im Ei" Paul-Parey-Verlag (1963)
- 26.) Lax, H.: "Neues aus der Frauenheilkunde" Dtsch. Med. Jour. Jahrg. 15 Heft 24 (1964)
- 27.) van de Loo, J., Groß, R.: "Blutgerinnung und Fibrinolyse" Mitt. Bayer (1965)
- 28.) Ludwig, H.: "Erfahrungen mit der thrombolytischen Behandlung durch Infusion hochgereinigter Streptokinase in der Frauenklinik" Behringw. Mitt. Heft 44 (1964)
- 29.) Ludwig, H., Stockdorf, O.: "Pathologisch-anatomische Befunde und pathogenetische Mechanismen beim perinatalen Hirnschaden" Vortr. vor d. Gesellschaft für Morph. u. Pysiol. Jan. (1967)
- 30.) Marchal, G., Leroux, M. E., Samana, M.: "Atlas de Thrombodynamographie" Serv. de Propag., Edit. et Inform. (1965)
- 31.) Marggraf, W.: "Beobachtungen über Fibrinolyse in der Chirurgie, ihre Prophylaxe und gezielte Behandlung mit Inhibitoren" Brun's Beitr. z. klin. Chir. Band 205, Heft 2 (1962)
- 32.) Markwardt, F.: "Antifibrinolytica, eine neue Arzneistoffklasse " Der Intern. Jahrg. 7 Heft 8 (1966)
- 33.) Markwardt, F. u. Klöcking, H-P.: "p-Aminomethylbenzoesäure, ein neues Antifibrinolyticum" Mü. Med. Wschr. Nr. 107 (1965)
- 34.) Martin, M. u. Staubesand, J.: "Intravasale Thrombusbildung durch elektrischen Strom und Thrombolyse" unveröffentlicht (1966)
- 35.) Marx, F.: "Persönliche Mitteilungen" (1966)
- 36.) Marx, R.: "Persönliche Mitteilungen" (1966, 1967)
- 37.) Marx, R.: "Schäden durch Antikoagulantia und Thrombolytica" Arztl. Prax. 18. Jahrg., Nr. 83 (1966)

- 38.) Marx, R.: "Blutstillung mit Fibrinolyseinhibitoren"
Mü. Med. Wschr. Nr. 23 (1966)
- 39.) Marx, R., Clemente, P., Werle, E., Appel, W.: "Zum Problem eines Antidotes in der Internen Thrombotherapie mit Fibrinolytica" Blut Bd. 5 (1959)
- 40.) Marx, R., Clemente, P., Werle, E., Appel, W.: "Über die Wirkung von Proteinaseinhibitor-Präparaten auf die extravasale Fibrinolyse, Fibrinogenolyse und Blutgerinnungskonstanten im Menschenblut" Blut Bd. 9 (1963)
- 41.) Melnikow, A. F.: "Zustand der fibrinolytischen Blutaktivität bei Hypertonie" Klin. Med. (Moskau) 42 Heft 6 (1964)
- 42.) Myasnikow, A. L., Chazow, E. J.: "Antiheparin and Antifibrinolytic Activity of Blood in Patients with Atherosclerosis" Am. Heart Jahrg. 67 Heft 18 (1946)
- 43.) Oswald, K., Mörl, F. K., Matis, P.: "Postoperative Blutstillung durch e-ACS unter vorsorglicher Gerinnungshemmung" Med. Welt Heft 15 (1966)
- 44.) Reid, W. O., Holburn, R. R., DeSipin, M. T., Tocantius, L.M. "The Role of Fibrinolysin and Profibrinolysin in Hemophilia" Am. J. of. Med. Sci. Vol. 249 Nr. 5 (1965)
- 45.) Reid, W. O., Lucas, O. N., Francisco, J., Geisler, P. H., Erslev, A. J.: "The Use of e-ACS in Management of Dental Extractions in the Hemophiliac" Am. J. of Med. Sci. 248, 184 (1964)
- 46.) Rezakovic, Nikulin, A. u. Stern, P.: "Beitrag zur Kenntnis der Wirkungsweise und der Toxikologie der e-ACS" Blut Bd. 12 Heft 5 (1966)
- 47.) Sandritter, W., Schlüter, G., Köppel, G.: "Thrombolyse im Tierexperiment" Med. Welt Heft 51 (1964)

- 48.) Schlindwein, E.: "Experimentelle Untersuchungen über die AMCHA als Antifibrinolyticum-Antiproteolyticum" Med. Dissert. Mü. (1965)
- 49.) Schmidt, H. W.: "Thrombusabbau und Thrombolyse" Med. Klin. Nr. 2 (1965)
- 50.) Schmidt-Matthiesen, H.: "Fibrinolyse und Proteolyse in Geburtshilfe und Gynäkologie" Therap. Ber. Bayer Heft 2 (1966)
- 51.) Schmutzler, R.: "Fibrinolyse und Proteolyse im Bereich der inneren Medizin" Therap. Ber. Bayer Heft 2 (1966)
- 52.) Schwick, G.: "Biochemie der Fibrinolyse" Behringw. Mitt. Heft 44 (1964)
- 53.) Sellin, D.: "Die Verstärkung der fibrinolytischen Wirkung von Nikotinsäure durch Adrenoxyl" Mat. Med. Nordmark 17, 13 (1965)
- 54.) Stamm, H.: "Einführung in die Fibrinolyse" S. Karger-Verl. (1962)
- 55.) Steichele, D. F., Herschlein, H. J.: "Klinik und Therapie der durch Fibrinolyse und Fibrinogenolyse hervorgerufenen Blutungen". Med. Welt Heft 3 (1962)
- 56.) Strauss, H. S., Kevy, S. V., Diamond, L. K.: "Ineffectiveness of Prophylactic e-ACS in Severe Hemophilia" New Engl. J. Med. 273, 6 (1965)
- 57.) Sundermann, A.: "Fibrinolytische Blutungen und ihre Beeinflussung durch PAMBA" Med. Klin. Nr. 23 (1965)
- 58.) Sundermann, A., Vogel, G.: "Haematurie infolge gesteigerter Urokinaseaktivität" Münch. Med. Wschr. 107 (1965)
- 59.) Szemere, P., Broóser, G.: "Die haemostyptische Wirkung von Östrionsuccinat bei Blutungen verschiedener Genese" Dt. Med. J. Jahrg. 17, Heft 10 (1966)
- 60.) Vairel, E., Lande, M., Léger, L.: "e-ACS und Fibrinolyse" Press. Méd. 72 (1964)

- 61.) Vogel, G.: "Klinische Erfahrungen mit PAMBA" Zeitschr. f. d. ges. inn. Med. u. i. Grenzgeb. Jahrg. 21 Heft 2 (1966)
- 62.) Vogel, R., Trautschold, J., Werle, E.: "Natürliche Proteasen-Inhibitoren" Georg Thieme Verlag (1966)
- 63.) Weiss, M., Yver, J., Samama, M., Dubost, C.: "Dissoziierte Wirkungen eines neuen Antifibrinolyticums (e-ACS) auf die Fibrinolyseproben in vitro bei Injektionen in vivo" Press. Méd. 72 (1963)
- 64.) Winkelmann, G., Helms, H.: "Zur Durchführung der Thrombolytischen Behandlung mit Streptokinase" Med. Klin. Nr. 38 (1963)
- 65.) Winther, O.: "Testosteron und fibrinolytische Aktivität" Med. Welt Heft 21 (1965)
- 66.) de Wit, D.: "Der Einfluß einer verstärkten Fibrinolyse auf das Plasma-Fibrinogen. Eine Hypothese über die Entstehung der Afibrinogenämie" Ned. T. Geneesk 108 (1964)
- 67.) Zetterqvist, E., Franken, I. v.: "Koagulationsfaktoren vid Leversjukdom" Nord. Med. 81 (1963)

Herrn Prof. Dr. R. Marx möchte ich an dieser Stelle nochmals für die freundliche Überlassung des Themas sowie des Arbeitsplatzes, vor allen Dingen jedoch für seine wertvollen Anregungen und Unterstützung bei der Planung und Auswertung der Versuche meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Co-Referates.

L e b e n s l a u f

Am 14. Juli 1942 wurde ich, Klaus Ernst Thoma, als 5. Kind des Chefarztes Dr. med. Ernst Thoma und seiner Ehefrau Elisabeth Thoma, geb. Krause, in Berlin-Spandau geboren.

Im Sommer 1948 wurde ich in Berlin-Spandau eingeschult. Nach Beendigung der Grundschule kam ich auf die Freiherr-vom-Steinschule (Oberschule wissenschaftlichen Zweiges) und wählte dort den neusprachlichen Zweig. Ostern 1962 bestand ich an der gleichen Oberschule das Abitur.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg, an der ich im Frühjahr 1965 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Sommersemester 1965 nahm ich das klinische Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München auf, wo ich im Juni 1968 die ärztliche Prüfung mit Erfolg ablegte.

